

# ntog 2020

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

## Themanummer ESHRE 2019, Wenen

- Low response op ovariële stimulatie. Verwachtingsmanagement is sleutel
- Verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken
- Invriezen eierstokweefsel bij meisjes met syndroom van Turner: wel of niet?
- Cohortstudie: septumresectie bij vrouwen met uterus septus
- 'Slimmer Zwanger': eerste effectieve mHealth-coachingprogramma
- Grenzen van de fertiliteitszorg

### Actueel COVID-19

- Vijftien pagina's over COVID-19: feiten, visies, ervaringen en aanbevelingen  
*en verder in dit nummer*
- Een foetus met intra-uteriene convulsies: PNPO-deficiëntie?
- Benigne zwellingen van de vulva: anders dan condylomata acuminata



Wij hebben een vacature voor een:

## Urogynaecoloog

Ben jij urogynaecoloog of gynaecoloog met urogynaecologie als aandachtsgebied?  
Werk je van nature graag samen én houd je van aanpakken? Dan zijn wij op zoek naar jou!

### Interesse gewekt?

Bekijk dan de vacature op onze website [www.jbz.nl/vacatures](http://www.jbz.nl/vacatures)

### 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](http://www.fontys.nl/pro).



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

Fontys Pro  
VOOR VOORUITDENKERS



## Colofon

### REDACTIE

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

### LEDEN DEELREDACTIES

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

### UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

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

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

Standaard € 201,-. Studenten € 88,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 88,00. Buitenland € 305,-. Studenten buitenland € 155,-.  
 Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31 december.  
 Aanmelden en opzeggen van abonnementen en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

### ADVERTENTIES

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

### OPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1850 ex., 8 x per jaar.  
 NTOG vol.133#4 verschijnt 22 augustus 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

Logo EHSRE

### ADVERTEERders IN DIT NUMMER

Jeroen Bosch Ziekenhuis | urogynaecoloog  
 Fontys Pro | Post-HBO gynaecologie en fertilititeit  
 Gedeon Richter | Bemfola

ISSN 0921-4011

## Inhoud

### Thema editorial

172 **ESHRE Annual Meeting Vienna 2019**  
 dr. Monique Mochtar

### NVOG-bestuur

173 **Modern times**  
 prof. dr. Jan van Lith

### pREGnant

174 **Tioguanine tijdens zwangerschap. Mag dat?**  
 dr. A. Passier en S. Vorstenbosch MSc

### Kort Nieuws met o.a.

175 **Fianne Bremmer nieuwe directeur NVOG | Geef voor zorgverleners | Arthur van de Walle geridderd | Strong Babies zoekt onderzoeksprojecten | Mutaties doorgeven! | ZonMW en COVID-19-onderzoek**

### Ingezonden + reactie auteurs

176 **Reactie op Verband polypropyleenimplantaten en auto-immuunziekten?**  
 Jan Willem Cohen Tervaert MD, PhD  
 prof.dr. Jan-Paul Roovers *Reactie van de auteurs*

### Actueel COVID-19

179 **COVID-19-infectie in zwangerschap en neonatale uitkomsten**  
 dr. Madelon van Wely en dr. Elena Kostova

180 **Fertiliteitsbehandeling in tijden van COVID-19**  
 dr. Aneemiek Nap

181 **COVID-19 en de fertiliteitspatiënt**  
 José Knijnenburg

182 **De COVID-19-crisis in de pijler gynaecologische oncologie**  
 dr. Brigitte Slangen

183 **Olijf en corona**  
 Arlette van der Kolk MSc

184 **Zwangerschap en COVID-19**  
 dr. Martijn Oudijk en dr. Hedwig van de Nieuwenhof

185 **Samenwerken onder hoogspanning. In tijden van corona...**  
 dr. Wessel Ganzevoort

187 **COVID goes green Corona: wat leert het ons?**  
 Lauren Bullens, Marjolein van den Tweel en Felicia Yarde

188 **Remko en corona: een bijzondere combinatie**  
 drs. Mieke Kerkhof

190 **Corona treft ook Fonds Gezond Geboren**  
 dr. Niek Exalto & Caja Demeris

191 **Ervaringen op een COVID-cohortafdeling 'Zo, daar ga ik dan. Mijn eerste dienst'**  
 dr. Floor Hinten

192 **Zuiderland & Janssen Ethiek van de Grote Getallen**  
 drs. Marcel Zuiderland (tekst) en drs. Marc Jan Janssen (illustratie)

### Oorspronkelijke artikelen

194 **Een foetus met intra-uteriene convulsies: PNPO-deficiëntie?**  
 drs. N.T. van den Berge, dr. M.A. Müller en dr. J.F.M. Molkenboer

198 **Benigne zwellingen van de vulva: anders dan condylomata acuminata**  
 drs. S.L. Wanders, dr. M.A.M. Loots, dr. N. van Gemund en drs. O.C.G. Stam

### Themakatern ESHRE 2019

202 **Low response op ovariële stimulatie. Verwachtingsmanagement is sleutel**  
 prof. dr. F.J.M. Broekmans, dr. J. Leijdekkers en dr. H. Torrance

205 **Verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken**  
 V. Jans MPhil, prof. dr. W.J. Dondorp en prof. dr. G.M.W.R. de Wert

207 **Invriezen eierstokweefsel bij meisjes met syndroom van Turner: wel of niet?**  
 drs. M.J. Schleedoorn, dr. K. Fleischer, dr. R. Peek *et al.*

209 **Cohortstudie: septumsectie bij vrouwen met uterus septus**  
 drs. J.F.W. Rikken, dr. M. van Wely, prof. dr. F. van der Veen en prof. dr. M. Goddijn

212 **'Slimmer Zwanger': eerste effectieve mHealth-coachingprogramma**  
 drs. E.C. Oostingh, dr. M.P.H. Koster, prof. dr. J.S.E. Laven *et al.*

214 **Grenzen van de fertiliteitszorg**  
 dr. Jesper Smeenk

### Column

216 **'Mijn aardse bestaan was een hemelse ervaring'**  
 drs. Mieke Kerkhof

### Hora Est

217 **Implementing personalized obstetric care**  
 dr. Pim van Montfort

### Onderzoek van Belang voor de GYNaecoloog

218 **Episiotomie na eerdere totaalruptuur? | Zwangerschapskans na sectio kleiner**  
 dr. Floor Vernooij en dr. Rafli van de Laar *redactie*

### Boekbespreking

219 **Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice**  
 prof. dr. Eva Pajkrt



## ESHRE Annual Meeting Vienna 2019

dr. Monique Mochtar *deelredactie Voortplantingsgeneeskunde*

Het 35ste jaarlijkse ESHRE-congres vorig jaar, vond plaats in Wenen. Wenen waar alle gebouwen, beelden, en fontein overdekt zijn met een laagje bladgoud. Verder ademt de hele stad Sissi. Een haast obligaat bezoekje aan *Schloss Schonbrunn* stond op het programma. Maar het was zeker de moeite waard. Dwalend van kamer naar kamer in het paleis leerde we de vrouw achter de keizerin kennen. Zij at nooit mee met haar gezin, bang om dik te worden. Sissi zou in deze tijd zich ook zeker staande weten te houden als *influencer*. Net als Fajah Lourens was zij dagelijks bezig haar *killer body* in stand te houden met gymnastiek. Het congres was goed bezocht. Het congresgebouw was goed te bereiken en het congres was goed georganiseerd. De Nederlandse bijdrage was weer - *as ever* - uitstekend te noemen.

In deze NTOG-editie vindt u een selectie van de ESHRE-bijdragen van *The Netherlands*. In willekeurige volgorde **Frank Broekmans**, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde over het belang van verwachtingsmanament bij vrouwen van 39 jaar en ouder en een expected *low respons* op gonadotrophines. Er is voldoende *evidence* dat deze vrouwen geen baat hebben bij een verhoging van de dosering van gonadotrophines, geen baat bij *add on* medicamenten waarvan men hoopt dat die het potentieel in de vroege folliculogenese van antrale eicellen zouden kunnen vergroten en geen baat bij herhaalde IVF-pogingen. Wat er niet zit, zit er niet. Deze boodschap is niet alleen van belang voor deze vrouwen zelf maar ook voor jongere vrouwen die hun kinderwens denken te kunnen uitstellen omdat zij er op vertrouwen dat als het hen niet lukt om zwanger te worden, ze altijd nog IVF hebben. Dan de bijdrage van **Verna Jans**, werkzaam aan de universiteit van Maastricht, over verantwoorde introductie

van nieuwe voortplantingstechnieken. Aan de hand van drie nieuwe technieken, ICSI, PGD en MRT neemt zij ons mee naar de wijze waarop deze technieken zijn ingevoerd en in hoeverre dit afweek van het voorzorgbegin-sel. Het is een kwestie van balanceren tussen het 'voorzorgprincipe' (zoals indertijd het moratorium op TESE-ICSI) en het 'innovatie principe' (zoals MRT voor eicelverjonging). *Proceed with caution* is haar devies.

**Myra Schleedoorn**, fertilitateitsarts en werkzaam aan het Radboudumc peilde internationaal de acceptatie en implementatie van het aanbieden van cortex preservatie aan (de ouders van) meisjes met het syndroom van Turner. Zij bevroeg een panel van experts met patiëntvertegenwoordigers, ethici en medici en bracht zo het eerder genoemde advies *proceed with caution* in de praktijk.

**Judith Rikken**, assistent in opleiding obstetrie/gynaecologie in het AmsterdamUMC deed een deels retrospectief

een deels prospectief onderzoek naar 262 vrouwen met een uterus septus en kinderwens waarvan er 156 een septumresectie had ondergaan en 106 niet. Zij vond geen verschil in de primaire uitkomstmaat levend geboren enoch in secundaire uitkomsten. Rekeninghoudend met de bewijskracht van cohortonderzoek, moeten wij nog even wachten op de uitkomst van de gerandomiseerde studie.

Voeding en leefstijl hebben invloed op de voortplanting. Een mogelijk effectieve manier om gedragsverandering te ondersteunen is met behulp van de mobiele telefoon (mHealth).

**Eline Oosting** heeft hier een RCT naar gedaan waarbij gerandomiseerd werd tussen interventie en geen interventie en de primaire uitkomst was een verbetering in ongezonde voeding en leefstijl middels een VRS (voedingsrisicoscore) en LRS (leefstijlrisicoscore) De verbetering was significant groter in de interventiegroep, maar het percentage vrouwen dat binnen 52 weken na de start van het programma zwanger raakte was bij beide groepen gelijk. Naast de ESHRE-bijdragen vindt u ook een bijdrage van collega gynaecoloog **Jesper Smeenk**, over door hem georganiseerde symposium *Grenzen van de fertiliteitszorg* gehouden op 6 februari 2020 in Tilburg. Hij refereert aan de dagelijks in de spreekkamer voelbare spanning tussen *evidence based* en *personalised medicine*. Deze tegenstrijdigheid vormt vooral in de zuidelijke regio een probleem omdat blijkt dat maar liefst 43% van de vergoede fertiliteitszorg ten behoeve van (behandeling in) het buitenland is. Het 'in Nederland houden' van patiënten wordt om kwalitatieve en financiële redenen als gezamenlijk doel bestempeld, maar vraagt ook om een gezamenlijke inspanning.



*Het monument voor Johann Strauss in het Stadtpark te Wenen.*



# Modern times

prof. dr. Jan van Lith voorzitter bestuur NVOG

Charlie Chaplin knokt, in de film 'Modern times' (1936) om te overleven in de moderne, geïndustrialiseerde wereld. De massa, de werknemers, die afgestompt in mechanische monotonie acteren tegenover de gevoeligheid en menselijkheid van *The Tramp*, Charlie. De film schetst de maatschappelijke situatie tijdens de Grote Depressie. Deze leidde tot de *New Deal* van president Roosevelt en flinke maatschappelijke veranderingen. We bevinden ons nu ook in een crisis en de gezondheidszorg staat op een belangrijk kantelpunt. De invulling van de rol van de dokter kan nu voortvarend opgepakt en toekomstgericht ingevuld worden. Kunnen we dat zelf?

Op dit moment lijkt de 'coronacrisis' enigszins onder controle te zijn. De gezondheidszorg heeft een enorme inspanning geleverd om de stroom COVID-19-patiënten goed te geleiden. Alle zorgverleners, bestuurders en beleidsmakers hebben in grote saamhorigheid enorme flexibiliteit en creativiteit getoond. Dokters en verpleegkundigen van verschillende achtergronden werden ingezet op COVID-19 afdelingen en IC. De reguliere zorg werd afgeschaald en digitale zorg, die lange tijd mondjesmaat plaatsvond kwam in een stroomversnelling. Regionaal overleg en afstemming bleek prima te kunnen. Plotseling veranderde ook het perspectief van de medische vervolgopleidingen. Er komen positieve reacties van aios op hun leermomenten door inzet op andere afdelingen, de grenzen worden verlegd. De gezondheidszorg zal blijvend veranderen. De vraag is hoe en op welke manier.

Ooit werkte de medisch-specialist vanuit huis in een solopraktijk, geleidelijk werd het ziekenhuis de basis en ontstond enige vorm van samenwerking tussen medisch-specialisten en

langzaam ontwikkelden de maatschappen zich. Door fusies groeiden maatschappen van twee tot drie naar inmiddels vijftien tot twintig mensen. In 2015 ontstonden parallel daar aan collectieven van medisch-specialisten, groepen met soms enige honderden medisch-specialisten.

*Medisch Specialist 2025* schetst deze ontwikkeling van verleden, *de ivoren toren*, naar heden, *ziektegericht & verantwoord*. De bijpassende omschrijvingen zijn: van *paternalist/expert* naar *professional/aanbodgericht*. In de toekomst, 2025, is *gerechtvaardigd vertrouwen* het doel. 'De medisch-specialist is vakbekwaam, coach, netwerker, teamspeler en innovator'. In *Gynaecoloog 2025* is de moderne gynaecoloog geschetst, in een perspectief van netwerkgeneskunde, preventie en vernieuwing.



Waar leidt dit toe? We zitten inmiddels in grote silo's, die verticaal inhoudelijk vormgegeven zijn. De silo's zijn met elkaar verbonden via bruggetjes in de collectieven. De collectieven bepalen meer en meer wat de silo's aan mogelijkheden hebben. Zijn we beland in *the masses* uit *Modern times*? Hebben we een Charlie Chaplin nodig om ons de spiegel voor te houden?

Onze steeds groter geworden organisaties met bijbehorende controlemechanismen zijn normaal gesproken behoudend en leunen op het verleden. De huidige *coronatijd* leent zich om echte veranderingen in te zetten. De energie spat van de crisisaanpak af. De saam-

horigheid, flexibiliteit en creativiteit van alle betrokken zorgverleners kan en moet nu benut worden om te voorkomen dat we denken door te kunnen gaan zoals we deden voor de coronacrisis. We hebben het aanbod van zorg aangepast aan de omstandigheden van de coronacrisis: intensieve triage, videoconsulten, gespreide zorg, buiten locaties, regio-overleg, schrappen van bepaalde *geprotocolleerde* zorg, etc. Nu de fase van opschalen aanbreekt is het verstandig het geleerde te vertalen naar regulier. Het advies moet zijn: *Vermijd 'terug naar normaal'*.

Kijk in de spiegel en je ziet dat je haren uit model en voor sommigen uitgegroeid zijn. Als je dan toch kijkt, reflecteer dan direct eens op de organisatie van je vakgroep, je collectief, je ziekenhuis, je regio. Ook wat uit model en uitgegroeid? Nu de kappers weer opengaan: neem je organisatie direct mee voor een goede knipbeurt. Zelf je haar knippen kreeg overigens een *boost* en dat bleek velen goed te bevallen en ook nog eens een besparing op te leveren. *Zelf knippen* geeft prima aanknopingspunten voor veranderingen in je organisatie, die je zelf initieert. We kunnen dus zelf de rol van de dokter toekomstgericht invullen!

Kleinere, meer flexibele vormen van organisatie zijn te verwachten. Deze doorbreken het oude silodenken, geven de patiënt eigen regie en de zorg zal blijvend *afgeschaald*, duurzaam en doelmatiger gegeven worden. Het welzijn van de medisch-specialist staat daarbij hoog geprioriteerd. Wie weet gaan we van verrichtingen naar financiering op basis van beschikbaarheid.

Charlie Chaplin loopt samen met zijn vriendin een mooie zonsopgang tegemoet. Zo eindigt *Modern Times*: een onzekere maar hoopvolle toekomst!

# Tioguanine tijdens zwangerschap. Mag dat?

dr. A. Passier TIS, Bijwerkingencentrum Lareb

S. Vorstenbosch MSc projectleider pREGnant, TIS, Bijwerkingencentrum Lareb

**Een tien weken zwangere vrouw wordt naar u doorverwezen. Zij is onverwacht, maar wel gewent, zwanger geworden onder gebruik van tioguanine. Ze is overgezet op deze medicatie voor optimale behandeling vanwege de ziekte van Crohn. Ze heeft er zelf veel baat bij maar is bezorgd of het wel veilig is voor haar zwangerschap. Wat nu?**

## Tioguanine voor inflammatoire darmziekte

Tioguanine werd in eerste instantie als oncolyticum op de markt gebracht. Het is sinds eind 2014 ook officieel geregistreerd voor de indicatie inflammatoire darmziekten (IBD: ziekte van Crohn en colitis ulcerosa).<sup>1</sup> Tioguanine wordt als onderhoudsbehandeling toegepast bij volwassenen met IBD die onvoldoende baat hebben bij, of intolerant zijn voor, de standaard behandeling met azathioprine of mercaptopurine.<sup>2</sup>

## IBD en zwangerschap

IBD komt in Nederland voor bij ongeveer één op de tweehonderd mensen, met een piekprevalentie in de vruchtbare jaren.<sup>3,4</sup> Ziekteactiviteit tijdens de conceptie en/of zwangerschap verhoogt het risico op een miskraam, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Het is dan ook van belang om vrouwen met IBD die zwanger zijn of willen worden optimaal te behandelen. Bij een meerderheid van de zwangere vrouwen met IBD is onderhoudstherapie noodzakelijk om de ziekte goed onder controle te houden.<sup>5,6</sup>

## Wat is er bekend?

Er zijn nog maar weinig zwangerschappen met blootstelling aan tioguanine beschreven. Veelal betreft het oudere *case reports*. Bij deze zwangerschappen werd tioguanine als oncolyticum gebruikt. Met name in het tweede en derde trimester, en meestal in combinatie met andere cytostatica. Daardoor is het moeilijk conclusies te trekken over de veiligheid van tioguanine. Er

was soms sprake van groeivertraging en/of vroeggeboorte. Van 23 voortgezette zwangerschappen die beschreven zijn was de uitkomst: één intra-uteriene vruchtdood, twee kinderen met aangeboren afwijkingen en negentien gezonde kinderen.<sup>o.a.7-9</sup>

Meer recent zijn resultaten gepubliceerd over vrouwen met IBD en tioguanine gebruik tijdens de gehele zwangerschap. Dit totaal van 23 zwangerschappen resulteerde in drie miskramen, één kind met een milde afwijking (distale hypospadie) en twintig gezonde kinderen. Er was één vroeggeboorte, van een tweeling met laag geboortegewicht.<sup>10-13</sup>

## Zijn er alternatieven?

Bij de behandeling van IBD gaat de voorkeur uit naar een geneesmiddel waarmee veel ervaring is opgedaan tijdens de zwangerschap, zoals azathioprine. Gebruik van azathioprine tijdens de zwangerschap is uitgebreid onderzocht. De beschikbare informatie wijst niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.<sup>14</sup> Tioguanine wordt echter pas ingezet bij IBD-patiënten als keuze voor azathioprine geen optie is.

## Wat is de praktijk?

Het zwangerschapsregister *pREGnant* bevat enkele deelnemers met IBD die tioguaninegebruik hebben gerapporteerd. Vijf vrouwen gebruikten tioguanine gedurende de gehele zwangerschap. Zij kregen alle vijf een gezond kind. Daarbij was één keer sprake van groeivertraging en één keer een vroeggeboorte (na een geplande keizersnede vanwege pre-eclampsie).

Verder gaven twee vrouwen aan dat ze met tioguanine zijn gestopt toen ze zwanger werden; ze werden omgezet op andere medicatie.

## Wat nu?

Omdat de IBD bij deze zwangere goed onder controle is bij gebruik van tioguanine, is voortzetting een goede optie.

Waar pre-conceptioneel omzetting op andere medicatie overwogen kan worden, is dat tijdens de zwangerschap niet raadzaam. Opvlamming van ziekteactiviteit kan meer risico opleveren voor de zwangerschap dan de medicatie zelf.<sup>5</sup>

De data over tioguanine zijn nog erg beperkt, een duidelijke conclusie over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is daarom niet mogelijk. De beschikbare gegevens laten echter geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen zien. Bij voortgezet gebruik is het, net als bij azathioprine en mercaptopurine, raadzaam om de groei van de foetus in de gaten te houden. En om alert te zijn op afwijkingen in het bloedbeeld bij de neonaat. Daarnaast is het - uiteraard - van belang om de zwangere te wijzen op deelname aan pREGnant, zodat er meer gedocumenteerde ervaring beschikbaar komt.

## Referenties

1. *Tioguanine geregistreerd voor inflammatoire darmziekte*. PW Magazine 46, 04-11-2014, [www.pw.nl/nieuws/2014/tioguanine-geregistreerd-voor-inflammatoire-darmziekte](http://www.pw.nl/nieuws/2014/tioguanine-geregistreerd-voor-inflammatoire-darmziekte)
2. *Productinformatie Thiosix* [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h114680\\_smpc.pdf](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h114680_smpc.pdf)
3. [www.crohn-colitis.nl/ibd/](http://www.crohn-colitis.nl/ibd/)
4. [www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults](http://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults)
5. Pervez H, Usman N, Ahmed MM, Hashmi MS. *The Impact of Inflammatory Bowel Disease on Pregnancy and the Fetus: A Literature Review*. *Cureus*. 2019 Sep 13;11(9):e5648.
6. Woude CJ van der, Ardizzone S, Bengtson MB et al. *The second European evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease*. *J. Crohn's Colitis* 2015, 9:107-124.
7. Veneri D, Todeschini G, ea. 1996. *Acute leukemia and pregnancy. Case report*. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1996;23(2):112-5
8. Requena A, Velasco JG, Pinilla J, Gonzalez-Gonzalez A. 1995. *Acute leukemia during pregnancy: obstetric management and perinatal outcome of two cases*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995 Dec;63(2):139-41. [Lees verder op p. 177](#)



## Fianne Bremmer nieuwe directeur NVOG

Het bestuur van de NVOG heeft Fianne Bremmer per 1 juni 2020 benoemd als directeur van de vereniging. Fianne volgt Annick Martens op, die de afgelopen periode de functie ad interim vervulde. Sinds januari gaf Annick op een voortreffelijke wijze invulling aan haar rol. Haar kwaliteiten kwamen extra tot van pas in deze coronaperiode. We zijn haar veel dank verschuldigd!

Fianne studeerde sociologie aan de Universiteit Utrecht en werkte eerder onder andere als adviseur bij een organisatieadviesbureau en in verschillende functies voor de branchevereniging GGZ Nederland, waaronder als afdelingsmanager. In de afgelopen periode

[Vervolg van p. 176](#)

9. Souza JJ de, Bezwoda WR, Jetham D, Sonnendecker EW. *Acute leukaemia in pregnancy. A case report and discussion on modern management.* S Afr Med J 1982 62(9):295-6
10. Boer NK de, Van Elburg RM, Wilhelm AJ, et al. *6-Thioguanine for Crohn's disease during pregnancy: thiopurine metabolite measurements in both mother and child.* Scand J Gastroenterol. 2005 Nov;40(11):1374-7.
11. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, van der Woude CJ. *Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy Is Not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at One Year in a Prospective Study.* Clin Gastroenterol. Hepatol. 2017 15(8): 1232-1241.
12. Dejaco C, Angelberger S, Waldhoer T, et al. *Pregnancy and Birth Outcome Under Thiopurine Therapy for Inflammatory Bowel Disease (IBD).* Abstract 62. Gastroenterology 128 (suppl 2): A12.
13. Berg SA van den, de Boer M, van der Meulen-de Jong AE, et al. *Safety of thioguanine during pregnancy in inflammatory bowel disease.* J Crohns. Colitis. 2016 10(2): 159-165
14. Lareb: [www.lareb.nl/tis-knowledge](http://www.lareb.nl/tis-knowledge)

was zij werkzaam als strategisch bestuursadviseur en lid van het MT bij zorginstelling Reinaerde. Door haar brede achtergrond en ervaring met diverse facetten van de zorg acteert Fianne gemakkelijk op verschillende niveaus. Het bestuur is dan ook verheugd over haar benoeming. 'Fianne is analytisch, verbindend en een belangbehartiger *pur sang*, gecombineerd met een *hands-on* mentaliteit. Daarmee past ze naadloos in het profiel van de nieuwe NVOG-directeur', aldus voorzitter Jan van Lith. *Bron: NVOG*

## Geef voor zorgverleners

In navolging van de NVT geeft ook de NVOG gehoor aan de oproep van Diederik Gommers van de NVIC om aan de Stichting Zorg na Werk in coronazorg (ZWiC) te doneren. Ook een aantal gynaecologen is inmiddels door corona getroffen en gelukkig gaat het goed met hen. Maar een deel van de zorgverleners komt zelf op de IC terecht of komt zelfs te overlijden. Zij en hun familie zijn in die situaties afhankelijk van de beperkte bestaande regelingen en de vergoedingen zijn niet toereikend voor de langdurige nazorg. Daarom heeft de NVOG geld gedoneerd namens al haar leden. Meer info zie: <https://geefvoorzorgverleners.nl/>.

## Van de Walle geridderd

Arthur van de Walle werd vrijdag 24 april benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje-Nassau.

Arthur richtte in 1995 een maatschap Gynaecologie op in het Elkerliek Ziekenhuis. Naast zijn werk als gynaecoloog was hij lid van het bestuur van de medische staf, van de Intercollegiale toetsingscommissie, van de oncologiecommissie en maakte deel uit van de sollicitatiecommissie. Sinds zijn pensioen in 2017 ondersteunt hij 'zijn' maatschap nog altijd met advies en maakt deel uit van de necrologiecommissie. Sinds 1996 was Van de Walle voorzitter van het Nederlandse Rode Kruis voor afdeling Helmond e.o. Hij heeft een belangrijke rol gespeeld in de fusie tussen de afdelingen Helmond e.o. en Deurne. Eerder ontving hij de erkenningen van 10 en 20 jaar vrijwilligerswerk van het Nederlandse Rode Kruis. Eind

2019 nam Van de Walle afscheid van het Rode Kruis.

Sinds 2016 zet Arthur zich als bestuurslid in voor de Stichting Sun in Ghana. Zijn kennisoverdracht aan de missieziekenhuizen in Ghana is zeer welkom gezien de schaarste aan medische hulpmiddelen in het land. Geld wordt voor de ziekenhuizen ingezameld, materiaal verscheept en in Ghana geïnstalleerd.

De NVOG feliciteert Arthur van harte met de koninklijke onderscheiding.

## Strong Babies zoekt onderzoeksprojecten

Strong Babies heeft als ambitie om het aantal vroeggeboortes met 30% terugdringen. Om dit doel te realiseren is wetenschappelijk onderzoek nodig. Op dit moment zoekt Strong Babies projecten met een maximumbudget van € 10.000, € 25.000 of € 50.000. Zie hier hoe jouw onderzoek in aanmerking komt en de aanmeldprocedure is: [www.strongbabies.nl/onderzoeken](http://www.strongbabies.nl/onderzoeken).

## Mutaties doorgeven!

Vriendelijk verzoek om mutaties voor de ledenadministratie, zoals statuswijziging, verandering van adres of e-mail enz. aan ons door te geven via [nieuwlid@nvog.nl](mailto:nieuwlid@nvog.nl). Bij voorbaat dank.

## ZonMW en COVID-19-onderzoek

Vanaf 1 mei is het mogelijk om op de website van ZonMw subsidie aan te vragen voor onderzoeken naar preventie, diagnostiek, en behandeling van COVID-19. In totaal is er € 27 miljoen beschikbaar gesteld door de ministeries van VWS, OCW en het NWO. De onderzoeken moeten bijdragen aan het bestrijden van de gevolgen van COVID-19 op korte en langere termijn en nieuwe kennis genereren over deze infectieziekte. Ook kan er vanaf 6 mei subsidie aangevraagd worden voor onderzoeken naar de maatschappelijke gevolgen van de coronacrisis en de maatregelen daartegen. Dit nieuwe onderzoeksprogramma van ZonMw richt zich meer op kennis en praktische oplossingen die de negatieve gevolgen van de pandemie kunnen beperken. *Bron: ZonMW*

Reactie op *Bij vaginale prolapschirurgie: is er een verband tussen polypropyleenimplantaten en het ontstaan van auto-immuunziekten?* NTOG 20/2: 133: 72-76

## Bezint eer ge begint

Jan Willem Cohen Tervaert MD, PhD *professor of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada*

**Bij deze mijn reactie op het artikel van Kowalik, Zwolsman, Jonker en Roovers 'Bij vaginale prolapschirurgie: is er een verband tussen polypropyleenimplantaten en het ontstaan van auto-immuunziekten?' in het NTOG 20/2: 133: 72-76.**

Als gynaecoloog verricht u dagelijks heldendaden: u helpt baby's op de wereld te zetten, u verwijdert tumoren en u bevrijdt vrouwen van urine-incontinentie en verzakkingen. Incidenteel is uw patiënte niet tevreden met het resultaat van uw ingreep. De patiënte heeft dan last van haar immuunsysteem, die het implantaat probeert af te stoten. Dat is een situatie, die ook bij andere implantaten (zoals borstimplantaten en kunstheupen) kan voorkomen.<sup>1</sup> Patiënten krijgen dan spier- en gewrichtsklachten ('fibromyalgia'), moeheidsklachten ('chronisch vermoeidheid syndroom'), een koortsig gevoel, droge ogen/droge mond en vergetachtigheid. Ook kunnen allergieën, auto-immuunziekten en/of immuundeficiënties ontstaan.<sup>1,2</sup> Gelukkig is er een therapie voor dit ziektebeeld: als het implantaat verwijderd wordt verdwijnen de klachten.

In 2018 beschreef ik de ziektegeschiedenis van 40 patiënten met polypropyleenimplantaten die bovengenoemde symptomen ontwikkelden.<sup>2</sup> Ik stelde voor dat prospectieve studies uitgevoerd zouden moeten worden om te evalueren of (en hoe vaak) patiënten met polypropyleenimplantaten dergelijke klachten, auto-immuunziekten en/of immuundeficiënties ontwikkelen.<sup>2</sup> Roovers *et al.* beschrijven in een 'review'<sup>3</sup> dat 204 artikelen bestudeerd werden. Niet geheel onverwachts, werd slechts een (= mijn) artikel<sup>2</sup>

gevonden waarin bovenstaande werd beschreven.

Daarnaast werd echter nog een ander artikel geselecteerd voor de 'review'. In dit artikel, keken Chughtai *et al.* of na het inbrengen van een matje auto-immuunziekten optraden.<sup>4</sup> De voorspelbare conclusie was dat er geen verhoogde incidentie gevonden werd. Er werden namelijk nauwelijks auto-immuunziekten geregistreerd in de database, die vooral bedoeld was voor chirurgische ingrepen en complicaties van chirurgische ingrepen.

Roovers *et al.* stelt dat deze studie 'goed opgezet is qua methodologie'. Ik ben het hiermee niet eens. Chughtai, die vanaf 2016 consultant is van de *Boston Scientific Corporation* (maar dit bij dit artikel niet vermeldt) neemt niet de moeite om de aantallen van de verschillende auto-immuunziekten te vermelden die door de artsen bij opname in een ziekenhuis werden geregistreerd. Roovers, die namens de firma Coloplast een pleidooi voor de FDA voor matjes hield, besluit dat er op grond van beschikbare data geen reden is om patiënten te wijzen op de mogelijkheid dat ze 'systemische' klachten kunnen ontwikkelen na het inbrengen van een matje.

Ik vind dit een onverstandig advies. De FDA besloot (ondanks het betoog van Roovers) om per 16 april 2019 de verkoop van transvaginale matjes stop te zetten met als argument 'dat de veiligheid en effectiviteit van deze matjes niet is aangetoond'. Waarom er in Nederland anders over gedacht wordt blijft mijns inziens onduidelijk - ook na bovenbeschreven 'review'.

### Referenties

1. Cohen Tervaert, JW. *Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame*. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17(12):1259-1264
2. Cohen Tervaert, JW. *Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Aug;32(4):511-520.
3. Kowalik CR, Zwolsman SE, Jonker MP, Roovers JPWR. *Bij vaginale prolapschirurgie: is er een verband tussen polypropyleenimplantaten en het ontstaan van auto-immuunziekten?* NTOG 20/2: 133: 72-76.
4. Chughtai B, Sedrakyan A, Mao J, Eilber KS, Anger JT, Clemens JQ. *Is vaginal mesh a stimulus of autoimmune disease?* *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):495.e1-495.e7.

### Auteur

Jan Willem Cohen Tervaert MD, PhD  
*Professor of Medicine, Director, Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Alberta Edmonton, Alberta, Canada*

Cohen Tervaert is voormalig bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie.

Daarnaast was hij lid van de *WHO committee Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals*

### Contact

cohenter@ualberta.ca



Reactie van de auteurs op ingezonden brief van Jan Willem Cohen Tervaert MD, PhD

# Schoenmaker, blijf bij je leest

prof.dr. Jan-Paul Roovers uro-gynaecoloog, Amsterdam UMC, location AMC,

**Prof. Cohen Tervaert waarschuwt gynaecologen dat implantaten systemische klachten kunnen veroorzaken, zoals spier- en gewrichtsklachten, vermoeidheid, een koortsig gevoel of vergeetachtigheid. Ook kunnen allergieën, auto-immuunziekten en/of immuundeficiënties ontstaan.<sup>1</sup>**

Natuurlijk moeten wij als gynaecologen goed luisteren naar de observatie van de immunoloog, want ieder specialisme heeft zijn eigen kennis en kunde. Dankzij kennis van aanpalende specialisten kunnen wij de zorg voor onze patiënten verder verbeteren.

Het is wel belangrijk te beseffen dat de systemische klachten waar Cohen Tervaert over spreekt ook frequent voorkomen in de gezonde populatie. Nog vaker komen ze voor op de polikliniek auto-immuunziekten waar Cohen Tervaert 22 (!) patiënten onderzocht die een *mesh* kregen vanwege prolaps of stress-incontinentie.<sup>1</sup>

Deze selectiebias bestond niet in de *matched-cohort* studie van Chughtai et al., die aantoonde bij meer dan 2000 vrouwen die een *mesh* in het kader van prolaps-chirurgie hadden gekregen, dat auto-immuunziekten niet vaker voorkomen dan in de normale populatie.<sup>2</sup> Een soortgelijke studie, met identieke conclusie, werd verricht bij ongeveer 30.000 mannen die een polypropyleen *mesh* hebben gekregen voor liesbreukherstel.<sup>3</sup>

Het gebruik van vaginale *mesh* voor prolaps-chirurgie is in Nederland beperkt tot ongeveer 1% van de vrouwen, die een complexe prolaps hebben en zonder *mesh* geen goed alternatief hebben. Dit beleid sluit aan bij de visie van Europese gynaecologen en urologen.<sup>4</sup>

*Mesh* voor stress-incontinentie ken-

merkt zich door een gunstige *risk-benefit ratio*, die de patiënt het perspectief geeft om in dagbehandeling een ingreep te ondergaan met 71-97% kans op genezing tegen slechts 2% risico op complicaties, die goed te behandelen zijn.<sup>5</sup> Partiële meshresectie heeft een lager complicatie-risico dan complete resectie, wat gelukkig maar zelden geïndiceerd is.<sup>6</sup> De suggestie van Cohen Tervaert dat het verwijderen van *mesh* systemische klachten kan verhelpen, creëert potentieel een gezondheidsrisico: zonder wetenschappelijke onderbouwing is het morbiditeitsrisico gerelateerd aan complete meshresectie bij een patiënt die gehinderd worden door vermoeidheid of vergeetachtigheid onacceptabel.

Als wetenschappers moeten wij ons ervan bewust zijn dat onze woorden zwaar wegen, zeker in de lekenpers maar ook in andere gremia. Cohen Tervaert schreef in een position-statement voor de vaste tweede kamer commissie: 'De afgelopen jaren is er dan ook een aantal patiënten overleden aan (late) complicaties van ingrepen die eigenlijk alleen maar bedoeld waren om urineverlies tegen te gaan'.<sup>7</sup> Behalve dat dit feitelijk onjuist is, spreekt uit deze uitspraak een persoonlijk waardeoordeel dat geen recht doet aan de enorme impact die urine-incontinentie heeft op de kwaliteit van leven.

*Schoenmaker, blijf bij je leest.*

## Referenties

1. Cohen Tervaert JW. *Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation*. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Aug;32(4):511-520.
2. Chughtai B, Sedrakyan A, Mao J, Eilber KS, Anger JT, Clemens JQ. *Is vaginal mesh a stimulus of autoimmune disease?* Am J Obstet Gynecol. 2017 May;216(5):495.e1-495.e7.
3. Chughtai B, Thomas D, Mao J, Eilber K, Anger J, Clemens JQ, Sedrakyan A. *Hernia repair with polypropylene mesh is not associated with an increased risk of autoimmune disease in adult men*. Hernia. 2017 Aug;21(4):637-642.
4. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, Milani AL, Arlandis S, Artibani W, Bauer RM, Burkhardt F, Cardozo L, Castro-Diaz D, Cornu JN, Deprest J, Gunnemann A, Gyhagen M, Heesakkers J, Koelbl H, MacNeil S, Naumann G, Roovers JWR, Salvatore S, Sievert KD, Tarcan T, Van der Aa F, Montorsi F, Wirth M, Abdel-Fattah M. *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 Sep;72(3):424-431.
5. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. *Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 31;7:CD006375.
6. Miklos JR, Chinthakanan O, Moore RD, Karp DR, Nogueiras GM, Davila GW. *Indications and Complications Associated with the Removal of 506 Pieces of Vaginal Mesh Used in Pelvic Floor Reconstruction: A Multicenter Study*. Surg Technol Int. 2016 Oct 26;29:185-189.
7. <https://tinyurl.com/tk-implantaten>



*Redactie*

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

*Met dank aan*

**Stichting Olijf, FREYA en Cochrane Satellite Gynecology & Fertility**  
**Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie**

*Belangenverstrengeling*

Tenzij anders vermeld verklaren de redactie en de auteurs dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

# ntog actueel COVID-19

# COVID-19-infectie in de zwangerschap en neonatale uitkomsten



dr. Madelon van Wely *hoofd Cochrane Satellite Gynaecology and Fertility, Centrum VPG Amsterdam UMC, locatie AMC*

dr. Elena Kostova *managing editor Cochrane Satellite Gynaecology and Fertility, Centrum VPG Amsterdam UMC, loc. AMC*

**De eerste gevallen van longontsteking van onbekende oorsprong werden begin december 2019 geïdentificeerd in Wuhan, China.<sup>1</sup> Sindsdien is er een lawine aan publicaties over het COVID-19-virus. Uit die enorme aantallen publicaties verzamelt de Nederlandse satelliet van de Cochrane Gynaecology and Fertility alle rapporten over het beloop van COVID-19-infectie bij zwangeren en de neonatale uitkomsten, deze gegevens zijn voor iedereen toegankelijk.<sup>2</sup> De verzamelde gegevens worden gebruikt voor een door de WHO geïnitieerde systematische living review, een review dat steeds geactualiseerd wordt. Het protocol hiervan is gepubliceerd in Prospero.<sup>3</sup>**

Een probleem tijdens deze pandemie is dat zoektocht naar meer informatie ons minder kritisch maakt. Zo is bekend dat dezelfde patiënten regelmatig in meer dan één rapport zijn opgenomen.<sup>4</sup> Rapportage van dezelfde patiënten in verschillende artikelen zonder duidelijke indicatie van de dubbele vermelding kan de nauwkeurigheid van schattingen van de prevalentie van de ziekte of uitkomsten beïnvloeden. Daarom is het beter om niet alle *evidence* zomaar te *poolen*. Alle observationele studies hebben een zekere mate van bias maar resultaten op basis van cohortonderzoek hebben meer bewijskracht dan case-series. Wanneer de cohortstudies afkomstig zijn van verschillende centra, kunnen we ervan uitgaan dat de kans op duplicatie gering is. Bij de *living review* zullen de conclusies voornamelijk op basis van de cohortstudies gesteld worden. Voor het beoordelen van de gegevens maken we gebruik van een recente gepubliceerd classificatie van COVID-19-infectie in de zwangerschap.<sup>5</sup> Op basis van deze classificatie kan een oordeel worden gemaakt over de onzekerheid rondom een gevonden associatie. Op 1 mei hadden wij in onze database 73 studies die de zwangerschappen van 809 COVID-19-positieve vrouwen beschrijven, met 656 geboortes, 133 vrouwen nog niet bevalen, in 16 gevallen werd de zwangerschap beëindigd en er waren 4 gevallen van intra-uteriene vruchtdood. Van de 809 vrouwen werden 305 vrouwen opgenomen met pneumonie (38%). Volgens de eerste resultaten van de *living review* zijn de COVID-19-gerelateerde complicaties bij zwangeren die opgenomen werden in het ziekenhuis vergelijkbaar met die bij niet-zwangere opgenomen vrouwen. Op basis van de data kan geschat worden dat 17 van de 100 vrouwen bevallen voor 36 weken en dat vijf van de 100 vrouwen prematuur voortijdig gebroken vliezen hadden. De op 1 mei in onze database beschreven 656 geboortes resulteerden in 668 kinderen. Met de kinderen ging het over het algemeen goed. Op basis van alleen de 21 cohortonderzoeken schatten we de kans op een kind met neonatale pneumonie op 11%, de kans op sepsis 4% en op congenitale

afwijkingen 1%. Er zijn geen aanwijzingen dat behalve de pneumonie deze kinderen andere gezondheidsuitkomsten hebben dan niet-geïnfecteerde kinderen. Kinderen met pneumonie waren meestal niet geïnfecteerd met COVID-19. Er zijn wel gevallen bekend van pasgeborenen van moeders met COVID-19-infectie die geïnfecteerd zijn geraakt, maar de infectie vond meestal plaats na de geboorte. Voor een aantal studies valt verticale transmissie echter niet uit te sluiten. Het sterkste bewijs voor mogelijke verticale transmissie komt van drie casestudies. Bij de casestudie van Zamaniyan *et al.* werd de baby via sectio geboren en vervolgens in quarantaine gehouden vanaf de geboorte en gevoed met flesvoeding. Amnionvocht dat werd afgenomen voordat de vliezen waren gebroken was RT-PCT-positief. Het nasopharynxuitstrijkje was gelijk na geboorte negatief maar na 24 uur positief.<sup>6</sup> Bij Alzamora *et al.* was de baby per sectio geboren en gelijk in quarantaine gebracht. De baby was IgM-negatief bij geboorte, maar het nasopharynxuitstrijkje was vlak na geboorte en bij herhaling RT-PCR-positief.<sup>7</sup> Bij Carosso *et al.* werd de baby vaginaal geboren terwijl de moeder een masker droeg.<sup>8</sup> De baby werd gelijk in quarantaine gebracht en kreeg flesvoeding. De placenta was RT-PCR-negatief, navelstrengbloed was IgG-positief, het nasopharynxuitstrijkje was vlak na geboorte RT-PCT-positief en bij herhaling negatief. Al deze gegevens zullen in de loop van de tijd worden aangevuld. We verwachten dat de eerste pre-reviewed versie van de living review deze maand al online komt.

## Referenties

1. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* JAMA. 2020;323(13):1239-1242.
2. [cgg.cochrane.org/news/covid-19-coronavirus-disease-fertility-and-pregnancy](https://cgg.cochrane.org/news/covid-19-coronavirus-disease-fertility-and-pregnancy)
3. [www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020178076](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020178076)
4. Bauchner H, Golub RM *et al.* *Possible Reporting of the Same Patients With COVID-19 in Different Reports.* JAMA 2020;323 (13): 1256
5. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, *Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates.* Acta obst. et gyn Scandinavica 2020; 99(5): 565-8
6. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajani Mir S *et al.* *Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission.* Prenat Diagn 2020.
7. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, *et al.* *Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission.* American journal of perinatology 2020
8. Carosso A, Cosma S, Borella F, *et al.* *Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Apr 14

## Contact

[m.vanwely@amsterdamumc.nl](mailto:m.vanwely@amsterdamumc.nl)



# Fertiliteitsbehandeling in tijden van COVID-19

dr. Annemiek Nap gynaecoloog-VPG, voorzitter NVOG Pijler voortplantingsgeneeskunde, [anap@rijnstate.nl](mailto:anap@rijnstate.nl)

**Vanaf het moment waarop duidelijk werd dat COVID-19 een enorme druk op de gezondheidszorg zou leggen, werd in Nederland alle electieve zorg pijlsnel afgeschaald. Dat had grote gevolgen voor de zorg voor paren die bezig waren met vruchtbaarheidsbehandelingen. Binnen een week werden vrijwel alle lopende en geplande fertiliteitsbehandelingen gestaakt. Verpleegkundigen en artsen waren dagen bezig om mensen te bellen en uit te leggen dat hun behandeling niet kon starten, of dat het gesprek dat voor hen gepland was telefonisch zou plaats vinden in plaats van face-to-face in het ziekenhuis. De grote meerderheid van de mensen reageerde, ondanks de teleurstellende boodschap, met veel begrip. Heel vaak eindigde het gesprek met opbeurende woorden van patiënten: 'Werk ze jullie daar in het ziekenhuis, en sterkte!' Na het stoppen van fertiliteitsbehandelingen, werd een deel van het personeel van de fertiliteitspoli ingezet op COVID-19-afdelingen. De rest bleef telefonisch zo veel mogelijk patiënten te woord staan.**

Onder gynaecologen die zich bezig houden met voortplantingsgeneeskunde ontstond ongerustheid over het niet kunnen leveren van de zorg die we zo belangrijk vinden. We staan met elkaar in contact om eensgezind onze boodschap aan beleidsmakers duidelijk te maken. Het bestuur van de NVOG, zorgverzekeraars en het ministerie van VWS hebben van ons gehoord dat fertiliteitszorg niet zonder meer langdurig stil kan liggen. Die boodschap is begrepen en het standpunt wordt gedeeld. Er wordt nagedacht over het weer stapje voor stapje beginnen met behandelen, zodra daar ook maar enigszins ruimte voor is. Daarbij spelen twee vragen een belangrijke rol. De eerste vraag is of het wel veilig is om zwanger te worden en om vruchtbaarheidsbehandelingen aan te bieden. Op de website van ESHRE stond wekenlang het bericht dat er onvoldoende *evidence* is over veiligheid van zwanger worden tijdens de COVID-19-pandemie, en dat vruchtbaarheidsbehandelingen daarom werden ontraden. De tweede vraag is of het verantwoord is om mensen naar het ziekenhuis te laten komen waar ze andere, mogelijk kwetsbare mensen kunnen besmetten, en hen gebruik te laten maken van ziekenhuismiddelen en -personeel voor een electieve behandeling als een vruchtbaarheidsbehandeling. Uit overleg met VWS komt naar voren dat spontaan zwanger worden niet wordt afgeraden. De door de NVOG ingestelde denktank van de Commissie kwaliteitsdocumenten werkt met spoed aan het beantwoorden van uitgangsvragen over COVID-19 en zwangerschap en laat weten dat er geen *evidence* is voor risico's van het gebruik van geassisteerde voortplanting tijdens de pandemie. ESHRE wijzigde het standpunt op haar website naar: 'subfertiliteit is een ziekte waarvoor een behandeling mag worden ingesteld'. Op grond van deze punten zien de leden van de pijler VPG geen medisch-technische redenen meer om af te zien van ferti-

teitsbehandelingen. Wel wordt het van belang geacht om patiënten te informeren over het gebrek aan *evidence*. Hiervoor is een patiëntenfolder geschreven.

Toen de COVID-19-curve begon af te vlakken en het verantwoord leek om electieve zorg weer op kleine schaal aan te bieden werd een stappenplan gemaakt voor het herstarten van fertiliteitszorg.

In dit stappenplan wordt geadviseerd om behandeling te starten afhankelijk van de strategie van de lokale Raad van Bestuur, er moet voldoende ruimte beschikbaar om 1,5 m afstand te houden en er moeten voldoende personeel en middelen aanwezig zijn voor fertiliteitsbehandelingen én voor de behandeling van eventuele (zeldzame) complicaties.

## Diagnostiek

Op diagnostisch gebied kan een oriënterend fertiliteitsonderzoek uitgevoerd worden. Afhankelijk van de lokale situatie kunnen een semenanalyse, laboratoriumonderzoek, en op indicatie tubadiagnostiek en diagnostiek naar endometriose ingezet worden. Indien er een indicatie bestaat voor expectatief beleid dan is inclusie voor betreffende consortiumstudies mogelijk. Evaluatiegesprekken en beleidsgesprekken vinden bij voorkeur telefonisch /via videobellen plaats.

## Behandeling

In oplopende volgorde van belasting voor ziekenhuis:

1. **Ovulatie inductie.** Zeer beperkt aantal polibezoeken noodzakelijk, weinig druk op personeel en middelen.
2. **Intra uteriene inseminaties (IUI) (met milde ovariële hyperstimulatie (MOH)), kunstmatige inseminatie met donorsemen (KID).** Ondersteuning van lab nodig, beperkt aantal polibezoeken nodig voor echo en IUI.
3. **In vitro fertilisatie (IVF)/ intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI), terugplaatsen van gecryopreserveerde embryo's, pre-implantatie genetische diagnostiek. (PGD).** Ondersteuning IVF-lab nodig, aantal polibezoeken nodig voor echo's en behandeling zelf. Terughoudend met sedatie op locatie en ovum pick ups (OPUs) onder narcose ivm druk op anesthesiepersoneel / operatiekamers (OK).
4. **Chirurgisch verkrijgen van semen.** Bij deel van patiënten operatie nodig waardoor mogelijk druk op anesthesie.

Counselingsgesprekken voorafgaand aan behandeling en beleidsgesprekken tijdens het traject, vinden bij voorkeur telefonisch of via videobellen plaats. Het is aan het lokale behandelteam om, in overleg met (IVF-)laboratorium, transport- en satellietcentra te beslissen hoeveel behandelingen per categorie kunnen worden aangeboden, en of het mogelijk is om uit verschillende categorieën behandelingen aan te bieden. Daarnaast is het aan het lokale behandelteam om te beslissen welke patiëntencategorieën eventueel in aanmerking komen om met voorrang te starten met een diagnostisch of behandeltraject.



# COVID-19 en de fertiliteitspatiënt

José Knijnenburg *directeur Freya*

**Ondanks het begrip voor het opschorten van niet-urgente zorg door de coronacrisis, komt deze maatregel hard aan bij fertiliteitspatiënten. Naast begrip zien we verschillende emoties: ongeduld, boosheid, verdriet, gelatenheid, frustratie, onmacht en vooral onzekerheid. Omgaan met (nog meer) onzekerheid en teleurstelling plus de bijbehorende gevoelens is moeilijk. Net als wachten, dat geldt als één van de zwaarste dingen in het fertiliteitstraject. Van het eeuwige wachten op een volgende stap in het traject, het leven in de pauzestand - uitstellen van plannen en beslissingen - tot de slopende twee wachtweken na inseminatie of embryotransfer. Hoe lang gaat dit extra wachten duren?**

foto Martine van der Voort



*Alles is gestopt: leven in de pauzestand.*

Niet iedereen is hetzelfde. Er is ook een groep mensen die vindt dat even stilstaan ook een positieve werking heeft. Even ontspannen, wel een keer een wijntje drinken of juist nu extra aandacht geven aan gezond leven om straks zo goed mogelijk te kunnen starten. Sommige mensen lezen over onduidelijkheid van de effecten van COVID-19 op de jonge zwangerschap en dat de fertiliteit zorg juist in verband daarmee gestopt zou zijn. De eventuele risico's zijn moeilijk te accepteren. Omdat 'gezonde' mensen niet wordt ontraden om zwanger te worden, veroorzaakt dit naast ongerustheid ook boosheid. Het kan ervaren worden als een aantasting van autonomie, door de ongelijkheid ten opzichte van mensen die geen hulp nodig hebben bij conceptie. 'Als je een fertiliteitsprobleem hebt, mag je die keuze blijkbaar niet zelf maken', zei een vrouw die hierover contact opnam. De andere redenen van opschorting, mensen en middelen sparen om voor COVID-19 patiënten in te kunnen zetten en verspreiding van het virus te voorkomen, kregen meer begrip.

De NZa-prioriteringslijst veroorzaakte een nieuwe golf van reacties. Onzekerheid over de 'meer dan drie maanden', hoeveel meer? Gaan klinieken bepaalde groepen straks voorrang geven? En zo ja... wie komt eerst aan de beurt? Hoe zit

het hierbij met vrouwen die tegen de leeftijdsgrens voor behandeling aanlopen?

Fertiliteitszorg bungelt onderaan. Begrip van derden voor onze - vaak al lang lopende - kinderwens en de moordende onzekerheid blijft lastig. Wie het waagt daar iets over te zeggen, wordt al snel geconfronteerd met woorden als luxe-probleem.

Eind april blijkt dan toch dat de fertiliteit zorg langzaam hervat wordt. Patiënten melden gebrek aan informatie vanuit de klinieken (= onzekerheid) en willen het liefst dat hervatting overal in hetzelfde tempo plaatsvindt.

De rol die Freya neemt in de COVID-19 crisis is de door de pijler VPG beschikbaar gestelde informatie doorgeven.



Vereniging voor mensen  
met vruchtbaarheidsproblemen

## Freya

Freya is de belangenvereniging van en voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen en is specialist op het gebied van het patiëntenperspectief en gesprekspartner voor alle vraagstukken rondom de vruchtbaarheidsproblematiek. Freya stelt haar kennis beschikbaar aan iedereen die betrouwbare informatie zoekt.

## Missie

Het doel van Freya is openheid over en acceptatie van vruchtbaarheidsproblemen bevorderen, onafhankelijke informatie verstrekken en ondersteuning bieden aan iedereen die daar behoefte aan heeft en de belangen te behartigen van mensen met vruchtbaarheidsproblemen.

## Visie

Taboes en barrières rondom vruchtbaarheidsproblemen moeten worden doorbroken. De patiënt moet beschikken over onafhankelijke informatie op basis waarvan weloverwogen keuzes gemaakt worden. Freya trekt hierin samen op met professionals in de fertiliteit zorg.

## Contact

[knijnenburg@freya.nl](mailto:knijnenburg@freya.nl)

## Verklaring belangenverstreming

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



# De COVID-19-crisis in de pijler gynaecologische oncologie

dr. Brigitte Slangen *gynaecologisch oncoloog Maastricht UMC+, tevens voorzitter NVOG-pijler oncologie*

**Een voorzichtige terugblik naar een hectische tijd. Onzekerheid over wat de crisis zou gaan betekenen in Nederland, daar begon het mee... In het zuiden van het land werd als eerste gevoeld dat er veel moest gebeuren. In mijn eigen ziekenhuis, het MUMC, was er al op 6 maart de oproep alle cursussen, congressen en bijeenkomsten af te zeggen. Eerst was er ongeloof, daarna verontwaardiging en al heel snel berusting. Slechts vier dagen later kwam de oproep van de Federatie Medisch Specialisten aan alle artsen in Nederland om alle bijeenkomsten af te zeggen.**

Heel veel ballen gingen rollen. Er volgde een spoedoverleg met de NVOG. Daarna een spoedoverleg met de voorzitters van de pijlers, het oprichten van regionale netwerken, nieuwe groeps-apps. Ongelooflijk, hoeveel activiteit er ontstond, met hele korte, duidelijke en besluitvaardige lijnen. In enkele dagen tijd werd er een crisisschema gemaakt voor de gynaecologische oncologie, waarbij we bij het eerste schema meldden dat we verwachtten dat vrijwel alle ziekenhuizen in code rood zouden kunnen belanden.

Het doel van het schema was artsen te helpen om samen met patiënten keuzes te maken. In onze multidisciplinaire werkgroep werd alles afgestemd met radiotherapie en medische oncologie. Is de chemotherapie die we geven veilig? Hoe kunnen we patiënten beschermen tegen extra ziekenhuisopnames en ziekenhuisbezoeken? Zeker op dat moment was het onduidelijk of we in de ziekenhuizen genoeg 'schone' bedden zouden kunnen gaan houden. Het eerste schema werd op 20 maart gepubliceerd. Op 27 maart volgde al een tweede schema: hierin waren de alternatieven nog gedetailleerder vastgelegd. Zo is er in het schema de optie opgenomen om bij individuele patiënten met ovariumcarcinoom, bij klinisch goede respons en met goede daling van tumormarkers, een CT-scan vóór de intervaldebulking achterwege te laten. Of om proeflaparotomieën met vriescoupe bij lage verdenking ovariumcarcinoom uit te stellen.

Inmiddels was er ook een capaciteitswerkgroep voor de gynaecologische oncologie opgericht om te kijken waar zorg wél nog geleverd kon worden. Het doel was altijd: standaardbehandeling met de patiënt bespreken, en als deze niet beschikbaar is, uitleggen welke consequenties dit heeft. Met de patiëntenvereniging werd nauw contact gehouden over eventuele onduidelijkheden, onrust en angsten. Een gezamenlijk stuk werd geschreven voor de patiënten en gepubliceerd in hun blad *Olijf*.

Een voorzichtige terugblik naar wat er in die ene week gebeurde: er zijn uiteindelijk minder dan 5 gynaecologisch-oncologische patiënten naar een ander centrum verwezen omdat hun eigen centrum deze operatieve zorg niet of niet snel genoeg kon leveren. Vrijwel geen centrum heeft in code rood moeten werken.

Iedereen is nu weer terug naar alle standaardzorg. Maar ook hebben we gemerkt dat veel zorg niet per definitie weer standaard moet worden: telefonische consulten of beeldbellen kunnen veel fysieke consulten vervangen. Ook zonder alle beeldvorming te gebruiken kun je dezelfde kwaliteit van zorg leveren door te individualiseren. Dit alles in goed overleg met patiënten, en niet alleen fysieke controles als standaard aanbieden.

De pijler gynaecologische oncologie is echter het meest verontrust over wat de *impact* is op langere termijn. Alle centra kennen patiënten die zelf hun operatie uitstelden of afbleiden vanwege angst voor COVID-19. De pijler werkt ook nauw samen met het Integraal Kankercentrum Nederland. Het IKNL heeft ook nu alle kankerregistraties door laten lopen en nauwlettend gevolgd. In de toekomst kan het IKNL wellicht meer inzicht geven over het effect van de crisis op onze patiënten. Hiervoor is het nu nog te vroeg.

Daarnaast ligt het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker stil. Een dringende oproep is gedaan om dit te herstarten. Vanwege de COVID-19-crisis zijn kolposcopieën bij < PAP3a2 op een wachtlijst geplaatst. De werkgroep cervix uteri heeft namens onze pijler aangegeven dat wij op dit moment beginnen met het inhalen van de achterstand van eerdere verwijzingen. Wij verwachten dat de achterstand binnen zes weken is ingehaald. Mocht het BVO-baarmoederhalskanker herstarten, dan duurt het nog tenminste één maand eer de eerste verwijzingen weer op gang komen. Met andere woorden: vóór 1 juli is de huidige achterstand weggevoerd en er zullen vóór 1 juli nog weinig nieuwe verwijzingen komen. Dus de capaciteit is er, we zijn er klaar voor!

Ik hoop dat dit een terugblik blijft met hierna alleen maar herstel van de zorg. In ieder geval is duidelijk geworden dat de NVOG een krachtige vereniging is en dat de multidisciplinaire leden van de pijler oncologie ontzettend hard hebben samengewerkt om de zorg voor de gynaecologisch-oncologische patiënt te kunnen laten doorgaan op een hoog niveau.

## Contact

dr. B.F.M. Slangen [brigitte.slangen@mumc.nl](mailto:brigitte.slangen@mumc.nl)

# Olijf en corona



Arlette van der Kolk MSc *bestuurslid Kwaliteit van Zorg & Belangenbehartiging, Stichting Olijf*

**Sinds het begin van de corona-uitbraak volgde Stichting Olijf de ontwikkelingen als belangenbehartiger voor vrouwen met gynaecologische kanker op social media en fora. Aan bod kwamen afspraken die omgezet werden naar een telefonisch consult, uitgestelde behandelingen en het stoppen van de bevolkingsonderzoeken naar baarmoederhalskanker.**

## Patiëntervaringen

Op de fora was veel begrip dat nu niet alles kon. We lazen ook dat vrouwen het verstandig vonden om geen risico's 'op te zoeken', mits uitstel verantwoord was. Tegelijkertijd vonden veel vrouwen het ook vervelend dat controles (soms de eerste na een behandeling) werden uitgesteld.

Vragen van vrouwen via *kanker.nl* konden goed doorleiden naar onze medische adviseur. In gesprekken over de situatie en de enquête van onze koepel NFK kwam wel naar voren dat er onderhuids meer zorgen waren. Treffend is de uitspraak van een van onze lotgenoten in haar blog.<sup>1</sup>

*...'Dat sommige mensen misschien niet in aanmerking zouden komen voor een IC (ik natuurlijk, was mijn eerste gedachte). Dat er misschien keuzes gemaakt moesten worden. Ik hoorde over uitgestelde behandelingen van lotgenoten en ik dacht nu kan ik vast helemaal achteraan de rij aansluiten.'...*

Het mag duidelijk zijn dat de coronacrisis de nodige slapeloze nachten veroorzaakt bij onze patiëntengroep.

## Inbreng van Olijf

Medio maart werd Stichting Olijf door de NVOG/WOG geïnformeerd dat er werd nagedacht over 'hoe om te gaan met de oncologische zorg?' Kort daarop werden we gevraagd mee te denken over de gevolgen van corona. Denk daarbij aan het opstellen van informatie voor patiënten en komen tot een aanpak welke oncologische behandelingen door moeten gaan als de capaciteit op de OK's en IC's beperkt is. De WOG maakte hierover patiëntinformatie voor de Olijf-website samen met de ervaringsdeskundigen van Olijf.<sup>2</sup> Wat betreft uitstel van behandelingen pleitte Olijf voor een landelijk beleid met:

- Duidelijkheid over zorg die niet uitgesteld kan worden zonder (blijvende) gevolgen en over zorg die misschien extra risico's heeft omdat de weerstand minder wordt.
- Eerlijke informatie aan individuele patiënten en hen actief betrekken bij de te maken keuzes.
- Geen regionale verschillen: in overleg met de patiënt verplaatsen naar een ander ziekenhuis of een alternatieve aanpak als behandeling niet in het eigen ziekenhuis kan.
- Onderzoek naar eventuele gevolgen van deze situatie.

Voor het herstarten van de bevolkingsonderzoeken heeft Olijf het standpunt dat:

- Een onderzoek mogelijk moet zijn bij een verdenking van baarmoederhalskanker, ook als de algemene bevolkingsonderzoeken nog niet zijn opgestart.
- Het algemene bevolkingsonderzoek alleen kan starten als een vervolgbehandeling mogelijk is.
- De onderzoeken ingehaald moeten worden en niet overgeslagen.

## Referenties

1. Blog *Vroeger* op *kanker.nl* van ervaringsdeskundige: <https://tinyurl.com/blogvroeger>
2. [www.olijf.nl](http://www.olijf.nl)



## Stichting Olijf

Olijf biedt als netwerk steun en informatie aan vrouwen die gynaecologische kanker hebben (gehad) en hun naasten. Vormen van gynaecologische kanker zijn eierstokkanker, baarmoederhalskanker, baarmoederkanker, vulvakanker of vaginakanker. Olijf wil op basis van ervaringsdeskundigheid bijdragen aan preventie en goede kwaliteit van zorg en leven. Olijf doet dit door

- **Informatie** verzamelen en beschikbaar stellen via de website, in het Olijfblad, in folders en op social media en op bijeenkomsten voor lotgenoten.
- **Gastlessen en lezingen** geven in ziekenhuizen voor verpleegkundigen in opleiding, oncologisch verpleegkundigen en gynaecologen.
- **Lotgenotencontact**. Olijf brengt vrouwen met elkaar in contact om hun ervaringen en kennis te delen en zo grip te krijgen of te houden op hun leven en zorg.
- **Belangenbehartiging**. Olijf zorgt voor belangenbehartiging bij het verbeteren van kwaliteit van zorg en leven van vrouwen die gynaecologische kanker hebben (gehad) en hun naasten.

## Contact

secretariaat@olijf.nl

## Verklaring belangenverstremming

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

# Zwangerschap en COVID-19

**dr. Martijn Oudijk** gynaecoloog Amsterdam UMC, vz. Werkgroep perinatologie en maternale ziekten

**dr. Hedwig van de Nieuwenhof** gynaecoloog Jeroen Bosch Ziekenhuis, secr. Werkgroep perinatologie en maternale ziekten

**Sinds de wereldwijde uitbraak van het virus SARS-CoV2 zijn er verschillen in ons land hoe we de perinatale zorg organiseren rondom COVID-19. Er is veel onzekerheid, meer vragen dan antwoorden. Met als doel informatie te delen en de mogelijkheid tot vragen stellen te geven, besloot de Werkgroep perinatologie en maternale ziekten (WPMZ) een webinar te organiseren. Op 20 april keken en luisterden meer dan vierhonderd geïnteresseerden mee. Hierbij een overzicht van het webinar zonder compleet te kunnen zijn over de inhoud.**

Het webinar begint met een introductie door Martijn Oudijk, voorzitter van de WPMZ, waarin hij iedereen bedankt die zich de afgelopen tijd binnen de pijler foetomaternale geneeskunde heeft ingezet om de kennis rondom COVID-19 te verzamelen en een protocol te maken om de zorg voor zwangeren zo goed mogelijk te organiseren.

Hierna geeft Rens Zonneveld, medisch microbioloog in opleiding van het Amsterdam UMC een overzicht van het SARS-CoV2-virus en de transmissie hiervan. Binnen de verloskunde is van belang dat het in semen, urine, vruchtwater en moedermelk niet is aangetoond; in faeces wel.

De tweede spreker is van Liesbeth van Leeuwen, gynaecoloog Amsterdam UMC en maakster van het protocol van de NVOG. Op basis van de recente literatuur geeft zij een overzicht van het klinisch beeld wat veroorzaakt wordt door SARS-CoV2 bij zwangeren. Over de transplacentaire transmissie is veel te doen, door de RCOG is dit recent als *probable* afgeven, echter COVID-19 is niet aangetoond in vruchtwater en sterk bewijs voor verticale transmissie ontbreekt. Er komen heel veel vragen binnen over hoe we ons zelf moeten beschermen tijdens het werk op de polikliniek en op de verloskamers. In principe is er geen beschermende kleding bij consulten bij patiënten zonder klachten, ook op de verloskamers is dit niet geïndiceerd bij onverdachte patiënten. In de USA was op de piek van de besmetting 15% van de zwangeren positief; echter was 13,4% asymptomatisch en aerogene transmissie is niet beschreven.

De volgende spreker die aan het woord komt is Kitty Bloemenkamp, hoogleraar Verloskunde UMC Utrecht namens de NETHOSS-registratie. De NETHOSS-registratie houdt alle COVID-19-positieve zwangeren bij, ten tijde van haar presentatie waren dit er 116, waarbij van 70 uitgebreide informatie

binnen is. Van de 70 vrouwen werden er vijf opgenomen op de IC, één op OHC en veertien op een reguliere afdeling, veelal ging het om korte opnames.

Er was een piek in week 13 van dit jaar, met name in Noord- en Zuid-Holland en Brabant werden veel patiënten gezien. De meest frequent gerapporteerde klachten zijn hoesten en koorts. De meest recente Nederlandse gegevens kunnen worden gevonden op [www.nvog.nl/actueel/registratie-van-covid-19-positieve-zwangeren-in-nethoss](http://www.nvog.nl/actueel/registratie-van-covid-19-positieve-zwangeren-in-nethoss). De website wordt elke vrijdag ge-update.

De laatste presentatie wordt gehouden door Jérôme Cornette, gynaecoloog van het Erasmus MC, over de opvang van respiratoir insufficiënte zwangeren besmet met SARS-CoV2. Het advies is laagdrempelig en in een vroeg stadium te overleggen met een intensivist, aangezien patiënten snel respiratoir insufficiënt kunnen worden. Eventueel is er dan nog tijd voor overplaatsing naar een academisch centrum bij een te verwachten premature partus voor 32 weken. Bij de noodzaak tot intuberen is in het algemeen het advies om de vrouw eerst te laten bevallen, als de termijn dit mogelijk maakt.

Wij kijken terug op een geslaagd webinar.

## Terugzien

Het webinar is in zijn geheel terug te zien op [www.demedischspecialist.nl/webinars-wetenschappelijke-verenigingen](http://www.demedischspecialist.nl/webinars-wetenschappelijke-verenigingen).

De antwoorden op de vragen die tijdens het webinar zijn gesteld, zijn te vinden op:

<http://leden.nvog.nl/voorzeden/covid-19/default.aspx>.

## Contact

**dr. M.A. Oudijk** [m.a.oudijk@amsterdamumc.nl](mailto:m.a.oudijk@amsterdamumc.nl)

## Verklaring belangenverstremeling

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



## Samenwerken onder hoogspanning In tijden van corona...



dr. Wessel Ganzevoort *gynaecoloog-perinatoloog Amsterdam UMC, voorzitter deelredactie Perinatologie van het NTOG*

**SARS-CoV2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt, krijgt in zeer korte tijd voor elkaar wat in 'normale' situaties weken, maanden of jaren voorbereiding kost. Normaliter komt een wens tot verandering van het zorgproces tot leven in het brein van één professional, gedeeld met directe collegae, geprioriteerd door een vakgroep, overlegt met vele betrokkenen, een nieuw protocol geschreven, dit doorgedacht, geschaafd, geoefend, en implementatie begeleid door projectgroepen. Een langdurig proces. Het eerste kwartaal van 2020 heeft laten zien dat als de nood hoog is, het ook anders kan. Bureaucratie verdwijnt en de zorgprofessional komt 'in the lead'. Het is echter onvermijdelijk dat dan ook sommige oplossingen niet ideaal zijn, en dat het aankomt op goede verhoudingen en samenwerking om een zo goed mogelijke oplossing te ontwikkelen.**

Een interessant voorbeeld kwam ik tegen op het Verloscentrum van het Amsterdam UMC, locatie AMC. Vanwege de toenemende kennis van virusverspreiding, bijvoorbeeld dat patiënten asymptomatisch drager kunnen zijn, werd men zich bewust dat patiënten die chirurgie moeten ondergaan ernstige complicaties in het postoperatieve beloop kunnen ontwikkelen. Zij kunnen het virus overdragen aan andere patiënten en zorgverleners, vooral bij een procedure waar aerosolvorming optreedt. Om die reden schreef de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde begin april een leidraad<sup>1</sup>, die adviseert alle patiënten voorafgaande aan een ingreep te screenen op SARS-CoV2-dragerschap met behulp van de drie diagnostische mogelijkheden: anamnese van klachten, een PCR van een diepe nasopharyngeale kweekstok, en een *low-dose chest CT* (zonder iv-contrast). Als een van de drie modaliteiten positief is of niet bekend en de chirurgie kan niet uitgesteld worden dan moet op het operatiecomplex gehandeld worden als of de patiënt positief is. Deze richtlijn heeft in ons ziekenhuis navolging gehad, de aanbevelingen zijn overgenomen. De leidraad ging expliciet niet over zwangere vrouwen (overigens ook niet over kinderen, maar dat is een ander specialisme). Immers, de prevalentie onder zwangere vrouwen lijkt lager, zij hebben juist gunstigere beademingsvoorwaarden post-operatief door verminderen van abdominale druk; en de primaire intentie is een ingreep onder locoregionale anesthesie. Conclusie zou dus kunnen zijn dat bij zwangere vrouwen een apart stroomdiagram wordt gemaakt. Dit was ook de uitkomst van overleg tussen de voorzitters van NVOG en NVA (anesthesie).

Een landelijke richtlijn wordt echter lokaal geïmplementeerd in een protocol en dit protocol gaf op de werkvloer bij de medewerkers van de afdeling anesthesie veel onduidelijkheid en dus onrust. Waarom de ene semi-acute patiënt anders benaderen dan de andere? Om deze reden was er bij de afdeling Anesthesie de zeer sterke wens een eenduidig beleid te voeren om de stress bij de eigen medewerkers te reduceren. In eerste instantie was daarom de voorgestelde oplossing om volledig hetzelfde beleid te voeren als bij de bewezen geïnfecteerde barende, die een ingreep moest ondergaan. Dit leidde bij onze afdeling tot weerstand. Voorbeeld: een patiënt, overgenomen uit eerste lijn vanwege pijnstillingsverzoek, zonder een enkele COVID-19-gerelateerde klacht, zou dan op onze afdeling geen enkele isolerende maatregel ondervinden, maar als er een sectio-indicatie zou ontstaan zouden alle medewerkers op OK haar benaderen met volledige beschermingsmaatregelen, en zou de partner niet mee mogen. En dat terwijl de kans op de noodzaak tot algehele anesthesie laag ingeschat wordt.

Een potentieel conflict was geboren, omdat ieder vanuit de wil om het goed te doen voor medewerker en patiënt de juiste oplossing had bedacht... het was alleen niet dezelfde oplossing. We zijn begonnen om de *top-down* besluiten van het hogere management persoonlijk en *face-to-face* te bespreken met de collegae met wie we al goed samenwerken op de werkvloer en om respectvol te luisteren naar motivatie, angst en ratio. Als discipline-overstijgend team vonden we zo een pragmatische oplossing, die in essentie behelste dat binnen de deuren van het OK-complex de anesthesie de patiënt (zonder klachten, geen bekende negatieve SARS-cov2-test) benadert als positief, maar dat alle anderen dat niet doen.

- Om zo weinig mogelijk mensen in twijfel te laten, zullen wij vooralsnog zoveel mogelijk mensen wél vooraf screenen, van wie enigszins verwacht wordt dat ze binnen 48 uur gaan bevallen. Dat betekent dat we, naast dat we bij deze patiënten bij binnenkomst SARS-CoV-2-kweek afnemen, ook bij opname de klachten uit in het protocol goed uitvragen en expliciet ook noteren welke klachten er niet zijn.
- Bij de patiënt zonder klachten die passen bij COVID-casusdefinitie die komt bevallen nemen wij op de verloskamers geen aanvullende voorzorgen. Indien er een sectio-indicatie (of andere ingreep) ontstaat terwijl de kweek nog niet bekend is beschouwt het anesthesieteam vanaf de deuren

van het OK-complex haar als positief.

- De partner gaat wél mee met standaard kledij.
- De looproute voor geïsoleerde patiënt wordt gevolgd.
- Alleen het anesthesieteam draagt de beschermingsmaatregelen incl FFP-2 masker.
- Standaardbezetting alle andere groepen.
- Als er onverhoopt een intubatie-indicatie ontstaat, gaat iedereen behalve het intubatieteam naar het steriele gebied buiten de OK en komt na drie minuten terug. Kinderarts en partner blijven dan ook op de babykamer.
- De baby wordt (net als op de verloskamers) als schoon beschouwd.
- Verkoeveren gebeurt met de juiste instructies vanuit de anesthesie op VK, zonder aanvullende voorzorgen.
- Met geringe aanpassingen geldt bovenstaande ook voor de andere ingrepen als MPV en ruptuurhechten, ook hier steeds met voorkeur voor spinaal.

De lezer zal ongetwijfeld iets herkennen in bovenstaand relaas. De details zullen anders zijn in elke setting omdat lokale verhoudingen anders liggen, oplossingen anders

gekozen worden, problemen anders gezien. Wat ik geleerd heb van deze tijden van corona is dat luisteren en observeren meer dan ooit belangrijk is, dat irrationele 'argumenten' soms heel valide kunnen zijn en dat investeren in de relatie leidt tot de optimale zorg voor medewerker en patiënt op dát moment, ook als dat op andere momenten niet de beste zorg is. En morgen kan het allemaal weer anders zijn...

1 *Leidraad Pre-operatieve diagnostiek naar COVID-19 bij asymptomatische patiënten ingepland voor chirurgie onder algehele anesthesie* Nederlandse Vereniging van Heelkunde; 2 april 2020; N.B. de link leidt naar de actuelere versie van mei 2020. <https://tinyurl.com/guideline-fms>

#### Contact

**J.W. Ganzevoort** [j.w.ganzevoort@amsterdamumc.nl](mailto:j.w.ganzevoort@amsterdamumc.nl)

#### Verklaring belangenverstrengeling

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

# steun ons!

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



# Owee

## Trouwjurk

Mijn lief is behoorlijk ziek. We zijn bang dat het gevreesde virus de oorzaak is. Ze hapt naar adem en ik vind het tijd om de huisarts te raadplegen. Om 13 uur kunnen we terecht op de coronapost in het dorp. Ik haal mijn bijna dode vogeltje uit bed om haar te vervoeren. Ze heeft geen energie en ziet erg tegen het transport op. Ik vraag haar: 'Wat wil je aan?' Er verschijnt een ondeugende blik in haar ogen. Ze antwoordt met een piepstem: 'Doe mijn trouwjurk maar.'

*Mieke Kerkhof*

Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar [m.kerkhof@jbz.nl](mailto:m.kerkhof@jbz.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.

# Corona: wat leert het ons?

**Lauren Bullens** projectgroep *Gynae Goes Green*

**Marjolein van den Tweel** projectgroep *Gynae Goes Green*

**Felicia Yarde** voorzitter VAGO

**Naar schatting vallen er vanaf 2030 wereldwijd honderdduizenden doden per jaar, als gevolg van klimaatverandering.<sup>1</sup> Desondanks is dit voor de politiek nog geen reden geweest om harde maatregelen tegen de CO<sub>2</sub>-uitstoot te nemen. Zou dit komen doordat tien jaar nog ver weg voelt, en 'klimaatdoden' niet makkelijk te kwantificeren zijn?**

En toen was het daar: het coronavirus. In de vorige versie van het NTOG is uitgebreid stilgestaan bij de negatieve gevolgen van het virus. Alles wordt in het werk gesteld om de IC-capaciteit te maximaliseren, en uiteindelijk het aantal 'coronadoden' te minimaliseren. Wat decennia lang niet gelukt is, is met indrukwekkende snelheid werkelijkheid geworden: we maken fors minder reisebewegingen, fabrieken, bedrijven, het hele bedrijfsleven ligt stil, sociale contacten zijn tot een minimum beperkt en thuiswerken blijkt mogelijk in tal van functies.

Het virus vraagt van ons een radicale omslag in onze manier van werken: het opschalen van corona-afdelingen, waarbij sommigen van ons in *no-time* transformeerde tot 'coronadokter', en het afschalen van niet-spoedeisende zorg. Ook hebben we het vliegensvlug voor elkaar gekregen om de zoge-

naamde *e-health* een *boost* te geven. Daarnaast uitte zowel de politiek, als de rest van de maatschappij oneindige waardering voor de zorgmedewerkers. We ervaren de voordelen van flexibel werken en thuiswerken, en zijn aanwezig bij vergaderingen en volgen onderwijs vanaf de keukentafel.

Al deze coronamaatregelen hebben sterke daling in CO<sub>2</sub>-uitstoot tot gevolg. Daarom is er naast de producenten van WC-papier nog één andere profiteur: het klimaat. De door de politiek opgelegde coronamaatregelen zijn waar klimaatactivisten al decennia om vragen. Als we deze forse daling in CO<sub>2</sub>-uitstoot vasthouden, kunnen we de opwarming van de aarde afremmen en sterfte door hittegolven, diarree, malaria en ondervoeding verminderen.<sup>1</sup>

Natuurlijk hopen we dat het einde van 'de curve' snel in zicht komt, maar we hopen ook dat we een aantal dingen geleerd hebben en vast kunnen houden. Agendeer duurzaamheid in elke vakgroepvergadering en bespreek welke klimaatmaatregelen voor jouw ziekenhuis mogelijk zijn. Denk aan:

1. Vermindering van transport van medewerkers en patiënten, aangezien dit 22% van de CO<sub>2</sub>-uitstoot van ziekenhuizen veroorzaakt.<sup>2</sup>

- Kijk of consulten (deels) digitaal of telefonisch kunnen plaatsvinden.

Maak een leidraad over de inhoud; welke consulten kunnen voortaan digitaal plaatsvinden? Bijvoorbeeld een zwangere met doorgemaakte hernia die enkel een consult anesthesie nodig heeft, of de intake van een paar met kinderwens.

- Overweeg om onderwijs/vergaderingen/besprekingen digitaal bij te wonen en aan te bieden. Denk hierbij aan gebruik van ZOOM of organiseer een webinar.

- Bekijk of medewerkers bijvoorbeeld één dag per week kunnen thuiswerken.

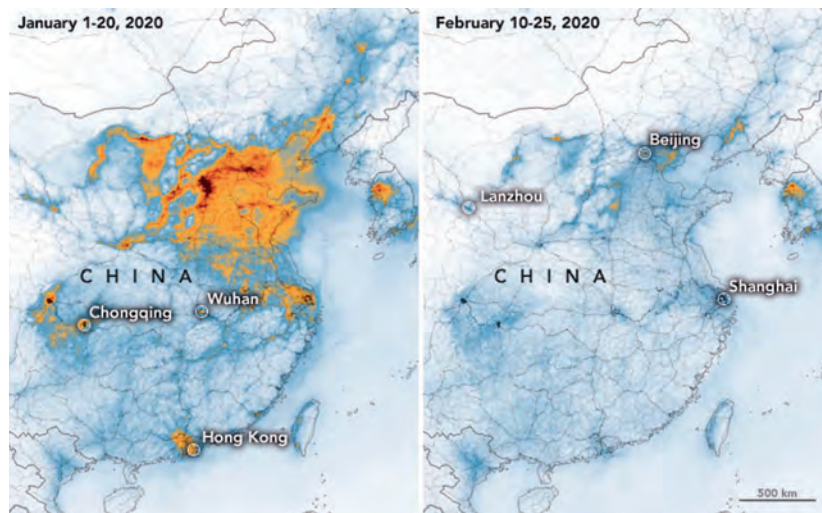
- Onderzoek of internationale congressen digitaal, of op een centraal punt in Nederland bijgewoond kunnen worden. Een goed voorbeeld hiervan is het jaarlijkse post ICS/IUGA-congres, waarbij in een dagdeel een mooie samenvatting van beide congressen wordt verzorgd.

2. Blijf goed kijken naar welke consulten, diagnostiek en behandelingen daadwerkelijk nodig zijn. Ben je hierbij bewust van kosten (in euro's en CO<sub>2</sub>) en schaarste. Blijf bij het opschalen van de zorg kritisch kijken naar zorg die mogelijk definitief achterwege kan blijven, denk hierbij bijvoorbeeld aan nacontroles na laag-risicoingrepen. Kijk daarnaast kritisch hoe vaak en met welke frequentie een consult nodig is.

3. Heroverweeg de gewoonte van handen schudden met name bij verkoudheidsklachten of bij kennismaking met een kwetsbare patiënt.

4. Houd het efficiënt vergaderen vast. Gebleken is dat bij voldoende urgentiebesef snelle besluitvorming en implementatie van veranderingen mogelijk is. Wellicht kunnen ook in andere verbeterprojecten, of bijvoorbeeld richtlijnontwikkelingen deze processen sneller doorlopen worden (waarbij uiteraard zorgvuldigheid niet uit het oog moet worden verloren).

5. En niet te vergeten: blij waardering uitspreken voor hardwerkende collega's en blij aandacht houden voor elkaars welbevinden!



*Sinds het begin van de coronacrisis daalde de hoeveelheid broeikasgassen spectaculair, o.a. de gemiddelde troposferische NO<sub>2</sub>-dichtheid (µmol/m<sup>2</sup>). Bron: NASA*

## Referenties

1. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health)
2. <https://gupta-strategists.nl/en/research/een-stuur-voor-de-transitie-naar-duurzame-gezondheidszorg>



In gesprek met een zorgmedewerker

# Remko en corona: een bijzondere combinatie

drs. Mieke Kerkhof *gynaecoloog Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch*

**Remko Bosgraaf (zesdejaars aios gynaecologie) zit volop in zijn differentiatiestage op de intensive care van het Jeroen Bosch Ziekenhuis, als corona haar intrede doet. Het levert hem bijzondere ervaringen op, waarvan in dit interview akte.**

## Remko

Voor de ouderen onder ons, die in een ver verleden naar de *Onedin line* keken, kan ik Remko's uiterlijk goed typeren. Hij heeft iets weg van Captain Baines. Sympathiek hoofd - een tijdje terug had hij zelfs woest aantrekkelijke bakkebaarden - daadkrachtig en betrouwbaar. Jarenlang ben ik in de gelukkige omstandigheid geweest om zijn supervisor te zijn. Veel bijsturing heeft hij niet nodig: ik zou hem blind als staflid aannemen.

## Differentiatiestage

Vanaf eind december 2019 loopt Remko stage op de afdeling *intensive care*. In eerste instantie voelt hij zich als een co-assistent. Het is even wennen aan een nieuwe *workflow*, (ongeschreven) regels en protocollen. De IC is een totaal andere wereld. 'Ik heb veel respect gekregen voor wat er op een IC gebeurt en ik heb veel geleerd. Door deze stage denk ik bijvoorbeeld beter de postoperatieve complicaties te herkennen. En vitaal bedreigde patiënten beter systematisch te kunnen beoordelen. Mijn ambitie is een meer complete dokter te worden.'

## Corona doet haar intrede

Als de beelden uit China en Italië geleidelijk in het nieuws komen, vraagt hij zich steeds af wat daar toch gaande is. En dan arriveert de eerste patiënt uit ziekenhuis Bernhoven op zijn afdeling. 'Een bizarre situatie. Ik ga voor het eerst zo'n pak in, haarnetje op, skibril op, een benauwend mondkapje op, bij elkaar checken of 't allemaal wel goed zit. Ik neem zelf mijn eerste coronapatiënt op en denk: waar gaat dit heen?' Als er een exponentiële toename van patiënten komt, ziet hij op de overdracht regelmatig Piet-Hein Buiting, voorzitter van de RvB, ter ondersteuning. Remko ziet hoe het hoofd van het *Outbreak Management Team* zich voorbereidt op de enorme hoeveelheid opnames. De dokters op de IC houden zich bezig met het stabiliseren van de patiënten en het overplaatsen naar IC's buiten Brabant. Het epicentrum is Bernhoven in Uden en 's-Hertogenbosch is voor velen de 'tweede halte.' Remko: 'Het is heel druk, maar steeds onder controle, het aantal IC-bedden wordt verdubbeld, de *recovery* wordt omgebouwd tot reguliere IC. De reguliere IC wordt corona-IC. Op de SEH wordt een ruimte klaargemaakt voor het geval er grote hoeveelheden instabiele patiënten tegelijk binnen komen. Het aantal arts-assistenten op de IC

wordt verdrievoudigd. Zij staan aan de bedden. De intensivisten superviseren en worden bijgestaan door de anesthesiologen. Laatstgenoemden zorgen voor intubatie van nieuwe coronapatiënten in de COVID-interventieruimte op de OK. De coronapatiënten komen zo als een 'kant en klaar pakketje' op de IC, waardoor de werklust voor de arts-assistenten en de intensivisten vermindert.'

Remko is op een afdeling beland die normaliter niet de zijne is. Er is veel personeel dat hij niet kent, dat vaak wisselt en ook nog eens onherkenbaar in pakken rondloopt, dat is lastig voor hem. Het aanbrenge van foto's en naamplaatjes op de pakken maakt het enigszins persoonlijker.

## Schrijnende casuïstiek

Het coronavirus heeft effect op de reguliere geneeskunde. Remko vertelt dat hij op de IC bij een patiënt met *borderline* betrokken raakt, die een tentamen suïcidii deed. 'Bij mensen op het randje, die plotseling verstoken zijn van adequate begeleiding, bijvoorbeeld zelfhulpgroepen, ligt psychische decompensatie op de loer. Door afschaling is het aantal niet-corona-IC-patiënten minder. Gek genoeg zijn er ook minder patiënten met herseninfarcten en status na reanimatie.'

## Drempel

De drempel om een kamer binnen te gaan, waar een coronapatiënt in isolatie ligt, verlaagt snel. Remko: 'Eerst is het wel angstig en denk je *'ik kan het ook oplopen'*. Toch heb ik het ook zelf als het nieuwe normaal ervaren. Ik kan het goed relativeren, de supervisoren passen goed op ons en de peer support draagt ook een steentje bij.'

## Dagelijkse werkzaamheden

Remko vertelt dat de typische corona-patiënt voor een lange periode geïntubeerd en gesedeerd is. Normaliter is er op de IC een mix van patiënten; sommigen verblijven er kort en anderen wat langer. Dat is nu niet het geval en dat maakt de situatie belastender. Bovendien zijn de patiënten door de buikligging amper herkenbaar. 'Foto's op de muur naast het bed, uit het leven van de patiënt en diens familieleden vóór de IC, geven de patiënt weer een beetje identiteit. Overigens heeft de zorgverlener het te druk om dagelijks contact met de familie te houden. Het contact loopt via de belteams; zij hebben alle tijd en bellen dagelijks met de contactpersonen. Zo is ook de continuïteit gewaarborgd. De leden van het belteam, artsen uit andere specialismen, zitten ook bij de MDO's.'

Remko somt op wat hij bij één patiënt moet doen: 'Op geleide van de vitale parameters (O<sub>2</sub> saturatie, ademhalingsfrequentie, bloedgas) worden bijvoorbeeld de beademingsinstellingen veranderd. Ik loop visite, samen met de verpleeg-



*Remko Bosgraaf, die nietsvermoedend aan een IC-stage begint in december 2019, krijgt corona 'in zijn schoot geworpen'. Johan Cruijff heeft weer eens gelijk: 'Alle nadeel heb zijn voordeel.' Foto David Pattyn*

kundige en moet volgens de ABCDE-methodek alles in kaart brengen. Het is erg intensief per patiënt, niet te vergelijken met een gemiddelde postoperatieve gynaecologische patiënte. Een voordeel is, dat ik niet ook nog met de patiënt hoef te praten,' grapt hij. 'En dan is er nog het lijnen wisselen en de beeldvorming die steeds aangevraagd en geïnterpreteerd moet worden.' Overdag heeft een aios op de IC ongeveer vijf tot acht patiënten onder zijn hoede, 's nachts loopt het aantal op tot ongeveer tien à vijftien. Remko: 'Het is controleren en blijven controleren, waarbij ik ontzettend goed ondersteund word door de IC- verpleegkundige, die erg veel signaleert.'

### De dood

Hij heeft veel mensen zien overlijden aan corona tijdens zijn stage. Op mijn vraag hoe zo'n proces gaat, antwoordt hij: 'Tja, dan gaat het steeds slechter, de patiënt wordt continu gemonitord en als blijkt dat hij bijna niet meer te beademen is en alleen maar achteruit gaat, er bijvoorbeeld ook nog een superinfectie of noodzaak tot dialyse bij komt, is dat in sommige gevallen een brug te ver.' Dan breekt een moeilijke periode aan. De gesprekken over abstinieren vinden vaak telefonisch plaats. Afscheid nemen moet in een pak. Remko: 'Stel je voor, de familieleden komen in vol ornaat op de kamer, zien voor het eerst hun dierbare weer terug en moeten meteen afscheid nemen. Hoe kan je nou toch afscheid nemen in zo'n pak? Het lichaam gaat in een lijkzak, de kist gaat dicht en blijft dicht, het heeft iets heel onpersoonlijks. En die slecht nieuwsgesprekken door de telefoon... dat wil je toch zo niet doen... Dat heb ik echt heel anders geleerd. Er is veel verdriet en vergeet niet, in sommige families zijn er meer sterfgevallen door corona. Wat ik ook een indrukwekkend idee vind, is dat een coronapatiënt, die verplaatst is vanaf de Bossche IC ergens naar Groningen of naar Duitsland, aldaar weer wakker wordt. En zich dan angstig afvraagt: waar ben ik?'

### Humor

Remko vergelijkt sommige situaties die hij heeft meegemaakt met een goed georganiseerde pitstop. 'Er zijn speciale draaitoetsen die van kamer naar kamer lopen om patiënten van rugligging naar buikligging te draaien, die noemden wij de wentelteefjes - humor houdt je op de been.'

### Leermomenten

Remko vindt deze IC-stage een goede toevoeging aan zijn opleiding tot gynaecoloog. 'Ik hoop dat ik in mijn verdere carrière weinig complicaties mee ga maken. Maar op een IC komen patiënten met complicaties uit alle specialismen samen op een afdeling. Ze komen voorbij en maken een onuitwisbare indruk. Verder heb ik geleerd dat anticiperen de sleutel tot succes is. Met betrekking tot de corona-aanpak heeft dat heel goed gewerkt. Het systematisch beoordelen van een patiënt is er nu wel zo in geramd bij mij dat ik dat voortaan wel zal doen. En tenslotte een tegeltjeswijsheid van mijn supervisor op de IC: Hé Remko, jongen, een patiënt gaat niet zomaar dood, hoor, je hebt heus wel even tijd om alles op een rijtje te zetten.'

# Corona treft ook Fonds Gezond Geboren

**dr. Niek Exalto** perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam, oprichter Fonds Gezond Geboren

**Caja Demeris** directeur marketing en communicatie Fonds Gezond Geboren / Strong Babies

Fonds Gezond Geboren (FGG), het Nederlandse fonds voor de perinatologie en neonatologie, werd in 2014 opgericht als antwoord op forse landelijke bezuinigingen op basaal wetenschappelijk onderzoek. Onze ambitie is om het aantal vroeggeboortes met 30% terug te dringen of de gevolgen ervan te beperken. Nu, zes jaar later, groeit het fonds en worden fondsenwervende activiteiten steeds belangrijker. Sinds de oprichting is voor ca. € 170.000 aan wetenschappelijk onderzoek gefinancierd en recent is een nieuwe ronde voor projectaanvragen gestart. ZonMw verwijst voor fundamenteel onderzoek op het gebied van placenta, groeivertraging en vroeggeboorte naar Fonds Gezond Geboren. Vorige jaar schreef minister Hugo de Jonge op zijn Facebook-pagina: *'Het Fonds Gezond Geboren zet zich in om ziekte en sterfte vóór, tijdens en vlak na de geboorte terug te dringen. Een mooie ambitie die aansluit bij het programma #KansrijkeStart. Want ieder kind verdient de best mogelijke start van zijn of haar leven'*.

Achter de schermen is er hard gewerkt door bestuur, wetenschappelijke raad en vele vrijwilligers. Er was overleg met andere fondsen zoals *March of Dimes* in Amerika en *KIKA* in Nederland. Dat resulteerde in een aantal strategische veranderingen, voornamelijk op marketinggebied. Twee jaar geleden is gestart met het platform *Strong Babies*. Dit actieplatform is een initiatief van FGG en weet meer en meer consumenten te activeren. De oproep 'Kom in actie' resulteerde in vele originele *fundraising events*. Vanaf juli vorige jaar werd *Strong Babies* één van de goede doelen die je kunt steunen door mee te spelen in de *Lot of Happiness*-loterij, een unieke Nederlandse loterij die zich inzet voor meer genezing, stabiliteit en kansen voor kinderen. Voor € 12,50 per maand steunen de deelnemers *Strong Babies* en maken tegelijkertijd kans op het winnen van unieke prijzen oplopend tot een miljoen euro. De loterij is goedgekeurd door de AFM en FGG heeft de ANBI-status en het CBF-keurmerk. Fonds Gezond Geboren, en daarmee *Strong Babies*, is ontstaan in de schoot van de NVOG met steun van de NVK, de KNOV en het CPZ maar ontwikkelt zich tot een volwaardig en gerespecteerd fonds waarmee in de perinatologie en neonatologie de volgende stappen op het gebied van onderzoek gezet kunnen worden. In lijn met deze ontwikkeling zijn Veronique van Dooren en Niek Exalto begin maart, na een statutair einde van hun bestuursperiode als penningmeester en voorzitter opgevolgd door respectievelijk Nick Meijer, registeraccountant en Gijs den Hartog, econoom. Caja Demeris is sinds januari 2020 parttime-directeur marketing en communicatie van ons fonds.

En toen was er ineens de Corona-crisis, met grote gevolgen voor de inkomsten van *Strong Babies*. Werving van donateurs op grote bijeenkomsten staat ineens stil. De grootse presentatie van de kunstbaarmoeder door Guid Oei tijdens

de geboortezorgvakdag op de *Negenmaandenbeurs* was waarschijnlijk één van de laatste grote bijeenkomsten. Veel benefietacties op ons actieplatform *Strong Babies* passen niet in de anderhalvemeter- en thuisblijfcultuur. Het is de vraag of het in oktober geplande landelijke benefietgala wel doorgaat. De huis-aan-huis-werving van deelnemers aan de loterij *Lot of Happiness*, is (tijdelijk) stopgezet. De vele bezoeken die ik gewend ben om als fondsenwerfer af te leggen zijn nu gereduceerd tot bijna nihil. Kortom, corona raakt ons flink. Daarom doe ik, om toch maar in ons jargon te blijven, uit nood geboren, een oproep aan u allen om ons door de crisis heen helpen. Het kan tenslotte niet zo zijn dat onderzoek wordt gestaakt vanwege deze pandemie.

Er zijn verschillende manieren om ons te ondersteunen. Heeft u binnenkort een jubileum of verjaardag? Start dan eenvoudig een inzameling via [www.strongbabies.nl](http://www.strongbabies.nl) en steun onderzoek. U kunt ook eenmalig doneren of lid worden van de *Strong Babies family* waarbij u vanaf €5 per maand het verschil al maakt!

Wilt u zelf kans maken op maandelijks leuke prijzen of geldbedragen, en daarbij *Strong Babies* steunen? Speel dan vanaf volgende maand mee met een of meerdere loten. Opgeven kan eenvoudig via [lotofhappiness.nl/strong-babies](http://lotofhappiness.nl/strong-babies). Misschien heeft u suggesties voor particulieren, bedrijven, organisaties of fondsen die wij kunnen benaderen voor steun aan dit goede doel. Laat het ons weten dan nemen wij daar graag contact mee op. Bij fiscaal aftrekbare ANBI-schenkingen helpen wij u ook graag met de administratie.

## Contact

**Niek Exalto** [n.exalto@fondsgezondgeboren.nl](mailto:n.exalto@fondsgezondgeboren.nl)

## KOM IN ACTIE TEGEN VROEGGEBORTE

Vanaf mid juli kun je bij Lot of Happiness supporter worden van Strong Babies!





## Ervaringen op een COVID-cohortafdeling van het Radboudumc 'Zo, daar ga ik dan. Mijn eerste dienst'

dr. Floor Hinten *aios gynaecologie, Radboudumc Nijmegen*

**In het Radboudumc zijn enkele aios uitgeleend aan de COVID-afdelingen. In totaal zijn er twee COVID-cohortafdelingen gecreëerd met respectievelijk 34 (IC+) en 10 (IC-) bedden, een COVID-verdenkingafdeling met 24 bedden, en een post-IC-afdeling 11 bedden. Verder is er in Dekkerswald een herstelafdeling met 24 bedden beschikbaar. Inmiddels zijn de twee cohortafdelingen samengevoegd en is de herstelafdeling in Dekkerswald gesloten.**

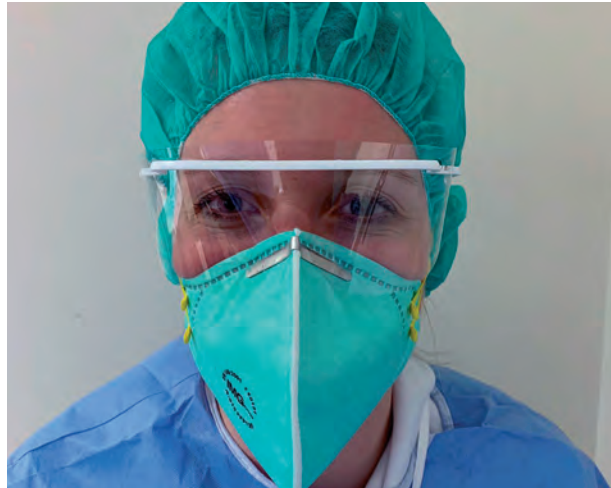
Zo, daar ga ik dan. Mijn eerste dienst op de corona/COVID-afdeling. Inmiddels ben ik vierde jaars aios Verloskunde en Gynaecologie, maar heel veel 'interne' ervaring heb ik niet. Dus in aanloop naar de eerste dienst heb ik gepoogd mijn kennis wat op te vijzelen (lees: handboek voor de coassistent aangeschaft, de website van 'het acute boekje' in mijn favorieten en eindeloos zuur/base-evenwicht bestudeerd). Daarnaast heb ik de *ins and outs* rondom het coronavirus bestudeerd. Er zijn in een korte periode al verbazend veel protocollen in omloop en samenvattingen van de belangrijkste symptomen, typisch beloop voor zover bekend en medicatie die mogelijk zou helpen.

Ik heb tevens een hulplijn ingeschakeld: Lean Beulen, collega aios die er al een week op heeft zitten op de IC van het JBZ in Den Bosch.

De cohortafdeling bevindt zich op -1, de kelder van het ziekenhuis en is een geheel 'vieze' afdeling. Dit betekent dat iedereen bescherming draagt. Bij binnenkomst staat de *routing* duidelijk aangegeven met pijlen op de vloer.

De overdracht van de dag- naar de avonddienst wordt zo veel mogelijk met anderhalve meter afstand gedaan. Er liggen veel zieke mensen; zowel mensen die mogelijk naar de IC moeten als mensen die een palliatief traject in gaan. Als iemand van buiten de interne word ik heel snel opgenomen in het team. Iedereen heeft één doel en er heerst grote samenhang op de gehele afdeling.

Helemaal ingepakt in jas, muts, masker en bril gaan we naar de artsenkamer op de afdeling. Iedereen heeft een aantal patiënten onder zijn/haar hoede. Ik ben met drie collega-aios van de interne. Zij zijn mijn vraagbaak voor de overige interne zaken naast de corona en vinden dat ook prima. Mijn eerste indruk van de patiënten is dat ze heel erg benauwd zijn. Ze liggen allemaal aan de 5-10L zuurstof en zijn echt ontzettend moe. In mij ontstaat een soort onrust: 'ik moet nu toch handelen, iets doen voor deze patiënten, dit kan toch zo niet?...', maar direct daarna rijst de vraag: 'Wat kan ik eigenlijk doen?' Frustratie alom de eerste paar dagen op de COVID-cohortafdeling. In de dagen daarna loopt de afdeling snel vol en er is veel verloop. Er gaan ieder etmaal wel twee patiënten naar de IC en er overlijden enkele patiënten. Dit zijn dingen die ik niet gewend ben en die ook echt wel even binnenkomen. Gelukkig kan ik na dit soort diensten



goed ventileren bij de collega's van de gynaecologie en worden er na de avonddienst 'chocolade borrels' op gepaste afstand op de VK georganiseerd.

Inmiddels lijk ik het 'corona'-stukje wel een beetje onder de knie te hebben, echter verandert er om de twee dagen wel iets in beleid of wordt er een nieuwe studie opgezet. Daarnaast probeer ik dan ook maar mijn algemene 'interne' kennis bij te spijkeren en daarbij hoort natuurlijk de 'acute op chronische nierinsufficiëntie'. Een zeer opleidingsgerichte *fellow* van de infectieziekten heeft samen met mij gekeken of we de pre-renale oorzaak van de nierinsufficiëntie konden aantonen. Ik kan jullie vertellen dat ik nooit meer de fractionele natriumexcretie ga vergeten.

Er zijn enkele patiënten die een blijvende indruk hebben achtergelaten: de 60-jarige vrouw die drie dagen aan een 15L-*non-rebreathing*-masker lag en uiteindelijk toch op de IC belandde, de 67-jarige man die slechthorend en slechtziend was met een heleboel co-morbiditeit, die uiteindelijk naar Dekkerswald ging om te sterven, het echtpaar dat werd opgenomen waarvan de man overleed op de IC en de 18-jarige jongen met een auto-immuunaandoening met angst in zijn ogen tijdens een koude rilling, angst om naar de IC te moeten, sterk wilde blijven, controle wilde houden en uiteindelijk toch geïntubeerd moest worden. Inmiddels is hij ontslagen naar huis. Dat gebeurt gelukkig óók. Mensen worden weer beter, ze gaan niet allemaal naar de IC en overlijden ook niet allemaal.

De afgelopen weken hebben in het teken gestaan van corona: nieuwsberichten bekijken, de laatste ontwikkelingen bijhouden (waar mogelijk) en samen op de afdeling zo goed mogelijk zorgen voor de patiënten.

Het is een waardevolle ervaring, het is fijn om bij te kunnen dragen en bijzonder dat iedereen met elkaar deze klus probeert te klaren.

**Contact:** [floor.hinten@radboudumc.nl](mailto:floor.hinten@radboudumc.nl)

# Ethiek van de Grote Getallen



drs. Marcel Zuijderland



drs. Marc-Jan Janssen

**Er heeft zich een stuwmeer gevormd. Sinds we de corona-uitbraak het hoofd proberen te bieden, is veel non-COVID-zorg on hold gezet. Dat was geen keuze, dat was noodzaak. De COVID-19-patiënten die het hardst waren getroffen, zouden anders sterven. Maar nu het aantal opnames van hen op de IC aan het afnemen is, komen de patiënten weer in beeld die de laatste maanden in de wachtrij stonden. Het zijn er veel.**

Hoeveel? Dat is nog niet duidelijk. Om een indicatie te geven: Ernst Kuipers, van het Landelijk Netwerk Acute Zorg, zei onlangs in Nieuwsuur dat er volgens de NZa sinds 12 maart 360.000 patiënten minder dan normaal zijn verwezen naar een ziekenhuis. Maar goed, ook zonder exacte prognoses is het voor iedereen duidelijk dat het er te veel zullen zijn. Zowel de (semi-)urgente operatieve en niet-operatieve zorg gaan onvermijdelijk in de knel komen. Mensen die zorg nodig hebben zullen gepasseerd moeten worden. Hoe doe je dat op een eerlijke manier? Bestaat er wel een eerlijke manier?

Ja, althans binnen de ethiek is er redelijke consensus hoe dergelijke keuzes op een rechtvaardige manier kunnen worden gemaakt. Om te beginnen krijgen patiënten met acute, levensbedreigende aandoeningen, en een substantiële kans op genezing altijd voorrang. Verder geldt dat alle patiëntengroepen op volgorde van ernst van de zorgbehoefte worden behandeld. Uitstel van ingrepen mag alleen als dat geen groot nadeel oplevert. Daarnaast worden alle patiëntengroepen gelijk behandeld. Als patiënt A met aandoening x geen behandeling krijgt, dan krijgt patiënt B met x het ook niet. En al het medisch handelen moet *evidence based* zijn. Er wordt geen zorg geleverd dat niet door wetenschappelijk bewijs wordt geschraagd.

Tegelijkertijd moet er ruimte blijven voor *shared decision making*: binnen de beschikbare mogelijkheden, worden de beslissingen samen met de arts gemaakt, afgestemd op de waarden en doelen van de patiënt. Als dat voor het overige allemaal gebeurt in een geest van transparantie, redelijkheid, solidariteit en responsiviteit, dan is prioritering van de zorg

op basis van de bovenstaande principes bij gebrek aan capaciteit ethisch goed te verantwoorden.

Maar al is het ethisch goed te verantwoorden, het goede hoeft er niet meteen mee gediend te zijn. Als je even die sluier van die anonieme ethische principes aan de kant schuift, dan doemt een wereld van tragische machteloosheid op tegenover een schrijnend tekort aan capaciteit. Je ziet vooral patiënten die al gezondheidsschade hebben opgelopen omdat ze te lang hebben gewacht, en je ziet patiënten die gezondheidsschade zullen oplopen omdat ze langer moeten gaan wachten. Bovendien, is het niet op voorhand duidelijk hoe je het principe naar praktijk moet vertalen. Hoe bepaal je betrouwbaar wat de 'ernst van de zorgbehoefte' of 'groot nadeel' is? Daar bestaan geen 'harde' en objectieve criteria voor.

Niet alleen patiënten lopen schade op, ook het zorgpersoneel. Sinds de uitbraak zijn ze aan een moordend schema onderworpen om de beste zorg te verlenen. De Volkskrant publiceerde een paar weken geleden vier pagina's van 31 uitgeputte en getekende gezichten. Foto's van medisch personeel op de COVID-19-afdeling. Al komt het einde van de pandemie in zicht, aan hun marathon komt voorlopig nog geen einde. Ze moeten het stuwmeer opvangen. Alle overuren en gemiste uitstapjes met gezin, familie en vrienden, zullen waarschijnlijk nooit gecompenseerd worden.

Maar voor wie de zorg in het hart draagt, zal dat de minste 'zorg' zijn. Patiënten in de steek laten die je gewoon had kunnen helpen, maar de deur moet wijzen omdat de capaciteit tekort schiet, zal ze pas echt aan het hart gaan. Dan kunnen de draaiboeken medische ethiek je misschien wel zeggen dat je onder de gegeven omstandigheden het goede doet, goed voelen zal het allerminst.

De ethicus Hans Jonas (1903-1993) zei ooit dat de arts aan niemand anders verplicht is dan aan de patiënt. 'We mogen spreken van een heilig verbond; strikt genomen, is de arts, bij wijze van spreken, alleen met zijn patiënt en met God'. Het klinkt bijna nostalgisch. Dat is het ook. Jonas formuleerde dit adagium toen veel van de zorg nog kleinschalig





was, en de onderlinge verhoudingen overzichtelijk en persoonlijk waren. Tegenwoordig is de zorg een bedrijf. 'God' heeft plaatst gemaakt voor overheid, zorgverzekeraars en RvB's. Patiënt en arts vormen geen 'heilig verbond' meer, maar zijn verworpen tot abstracties in een beleid van 'verantwoorde en doelmatige zorg'.

Nu is het niet zo dat iedere arts sinds de schaalvergroting in de zorg zijn persoonlijk geweten heeft te parkeren. Maar in tijden van crisis, zoals nu, nemen de grote getallen de regie over. Het persoonlijk geweten van de arts moet pas op de plaats maken voor de anonieme ethiek van de landelijke gezondheidsuitkomsten. De arts mag zijn geweten sussen met de gedachte dat het volgen van zijn hart, in plaats van de grote getallen, uiteindelijk tot meer en niet tot minder leed zal leiden. Het is een wrange troost.

#### De auteur

Marcel Zuiderland ([zuid.nl](http://zuid.nl)) is wetenschappelijk docent bij Amsterdam UMC, locatie VUMC, afdeling Metamedica. Hij schrijft geregeld voor NRC en Trouw. Voor het NTOG levert hij bijdragen op het vlak van bio- en medische ethiek.

#### De cartoonist

Marc-Jan Janssen ([marcjanjanssen.com](http://marcjanjanssen.com)) is gynaecoloog-oncoloog en verbonden aan Medisch Spectrum Twente. Marc-Jan heeft altijd een potlood en een schetsboek bij zich. Heeft zichzelf tekenen geleerd. Zijn cartoons zijn te zien op de site van BNN/VARA [www.joop.nl](http://www.joop.nl) en in verschillende tijdschriften, waaronder het NTOG.

# Een foetus met intra-uteriene convulsies: PNPO-deficiëntie?

drs. N.T. van den Berge *anios gynaecologie en obstetrie*

dr. M.A. Müller *gynaecoloog*

dr. J.F.M. Molkenboer *gynaecoloog*

*Allen Spaarne Gasthuis Haarlem en Hoofddorp*

**PNPO-deficiëntie, pyridox(am)ine-5-fosfaatoxidase-deficiëntie (OMIM #610090) is een recent ontdekte, zeldzame, autosomaal recessieve aandoening waarbij er een neonatale epileptische encefalopathie kan ontstaan. Kenmerkend zijn convulsies die kort postpartum optreden en niet reageren op de gebruikelijke anticonvulsiva.**

**In dit artikel presenteren wij een casus van een zwangere die bevalt van een kind met een PNPO-deficiëntie waarbij in retrospect mogelijk reeds intra-uterien convulsies optraden.**

## Ziektegeschiedenis

Een 35-jarige, niet-Kaukasische, vrouw, gravida 2 para 0 met in de voorgeschiedenis een complete molazwangerschap waarvoor curettage, wordt na een ongestoorde zwangerschap bij een amenorroeduur van 36 weken en 4 dagen verwezen via de verloskundige wegens contracties.

Bij binnenkomst is patiënte contractiel zonder andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek zijn de vitale parameters niet afwijkend, is de uitzetting passend bij de termijn en bij vaginaal toucher is er 2 cm ontsluiting.

Het CTG wordt als normaal beoordeeld. Bij transabdominale echografie wordt een anhydramnion gezien zonder evidente oorzaak: er zijn geen aanwijzingen voor gebroken vliezen of tekenen van placenta-insufficiëntie. Tevens wordt er met de echo een periode met extreme hoeveelheid kindsbewegingen waargenomen, die worden afgewisseld door periodes van rust. De overmatige kindsbewegingen worden eveneens door de moeder aangegeven.

De baring stagneert en wegens het anhydramnion wordt besloten om bij een zwangerschapsduur van 36 weken en 6 dagen patiënte door te leiden. Bij het breken van de vliezen is er meconiumhoudend vruchtwater. Er volgt een vlotte bevalling, waarbij het CTG als normaal wordt afgegeven. Er zijn op het CTG wel periodes met opvallende variabiliteit zichtbaar (zie figuur 1).

Spontaan wordt een zoon geboren met aanvankelijk een goede start: apgar 8/6/8 en een geboortegewicht van 2670 gram (p40). Navelstreng pH's worden gezien de initiële

goede start niet afgenomen. Bij onderzoek zijn er geen dysmorphieën.

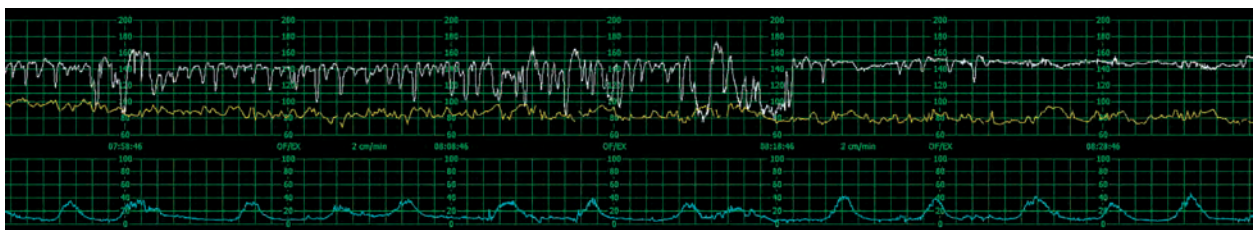
Vlak na de geboorte begint de neonaat te kreunen en vermindert zijn tonus, waarop de kinderarts in consult gevraagd wordt. De neonaat wordt ter observatie opgenomen. Er is in de loop van de dag sprake van evidente respiratoire onrust zonder afwijkingen op de X-thorax. Tevens valt de extreme onrust van de ledenmaten op, waarbij er wordt gedacht aan atypische convulsies. Later op de dag ontwikkelt de neonaat duidelijk tonisch-clonische convulsies, niet reagerend op een eenmalige gift fenobarbital. Later treden er apneu's op, waarop er met coffeine wordt gestart en de neonaat wordt overgeplaatst naar de derde lijn.

Aldaar is er sprake van complexe epilepsie, niet reagerend op anticonvulsiva, waarbij wordt gedacht aan een metabole aandoening. Bij aanvullend onderzoek wordt er een verhoogd serine- en threoninegehalte in het plasma en de liquor gevonden. De diagnose pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE), op basis van een PNPO-deficiëntie, wordt gesteld. Direct na toedienen van pyridoxaalfosfaat verdwijnen de convulsies en na elf dagen kan de neonaat terug overgeplaatst worden naar ons ziekenhuis. De diagnose wordt later bevestigd door DNA-onderzoek waarbij twee heterozygote mutaties in het PNPO-gen worden gevonden. Te zijner tijd zal moeten blijken wat voor de neonaat de eventuele complicaties zijn van deze convulsieve periode.

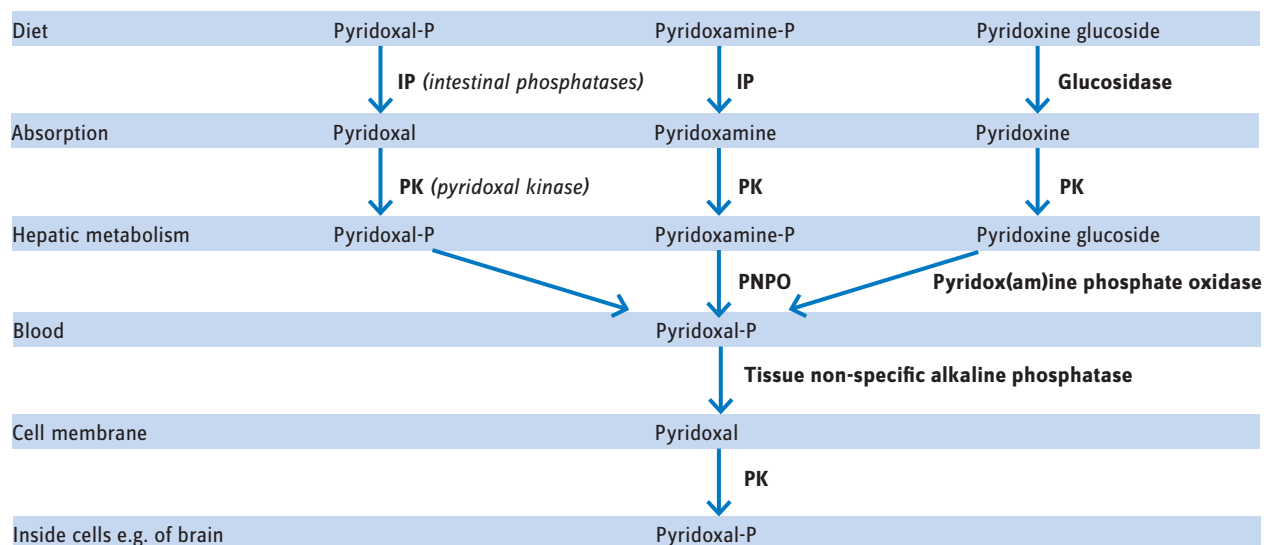
## Pathofysiologie

Vitamine B6 bestaat uit drie gerelateerde pyrimidinederivaten. Na passieve opname in de darm worden deze derivaten in de lever omgezet naar de actieve vormen van vitamine B6: pyridoxine-5-fosfaat (PNP), pyridoxamine-5-fosfaat (PMP) en pyridoxaal-5-fosfaat (PLP). Deze kunnen in elkaar worden omgezet, door middel van PNPO. Dit is het enzym dat PNP en PMP oxideert naar PLP. PNPO is het voornaamste enzym in deze reactie (zie figuur 2).<sup>1</sup>

PLP is de cofactor voor meer dan 140 enzymreacties welke onder andere van belang zijn bij neurotransmitter synthese (o.a. dopamine, serotonine en epinefrine).<sup>4</sup>



Figuur 1. CTG tijdens partus, het eerste deel toont een opvallende variabiliteit



Figuur 2. Conversie van vitamine B6 naar PLP (uit: *B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency - Clayton PT*).<sup>1</sup>

Bij een PNPO-deficiëntie kan PLP nauwelijks worden aangeemaakt waardoor onder andere de bovengenoemde convulsies kunnen ontstaan.<sup>2,3</sup>

### Diagnostiek

De gouden standaard is diagnose middels DNA-diagnostiek. De diagnose van deze ziekte wordt echter vaak laat gesteld omdat een snellere diagnostische test ontbreekt.<sup>5</sup> Zeer karakteristiek voor een PNPO-deficiëntie zijn postnatale convulsies, die over het algemeen niet reageren op de standaardbehandeling, het toedienen van de gebruikelijke anticonvulsiva. In de differentiaaldiagnose staan andere soorten pyridoxineafhankelijke epilepsie, zoals ATQ-, TNSALP-, of PROSC-deficiëntie.

Secundaire dysfunctie van verschillende PLP-afhankelijke enzymen kunnen verhoogde threonine, glycine of serine en verlaagde arginine spiegels in de liquor veroorzaken.<sup>1,2,3</sup> De ernst van het ziektebeeld varieert: convulsies kunnen direct neonataal optreden maar ook pas op latere leeftijd. Dit is het gevolg van de ernst van verschillende genmutaties die kunnen leiden tot een PNPO-deficiëntie. Als er sprake is van neonatale convulsies die niet reageren op de gebruikelijke anticonvulsiva, is dit veelal geassocieerd met een ernstige en potentieel fatale neurologische dysfunctie.<sup>2-4</sup>

### Behandeling

De standaardbehandeling van convulsies bestaat uit het geven van conventionele anticonvulsiva, zoals de hierboven beschreven behandeling met fenobarbital. Dit leidt bij een PNPO-deficiëntie en de rest van de PDE niet tot een vermindering van de convulsies. De behandeling in deze casus is toediening van pyridoxaalfosfaat (PLP). De dosering is 10-30mg/kg/dag oraal, indien nodig door een neus-maagsonde.<sup>1,6</sup>

Een aantal DNA-mutaties die leiden tot een PNPO-deficiëntie, kan eveneens behandeld worden met pyridoxine, ook wel bekend als vitamine B6, en riboflavine.<sup>4</sup>

Een recente publicatie uit 2017 pleit voor een andere aanpak

dan de huidige behandeling betreffende convulsies. Nu wordt er namelijk vaak eerst gestart met het toedienen van een conventioneel anti-epilepticum. De auteurs suggereren dat er als eerstelijnsbehandeling standaard een intraveneuze pyridoxinetest moet plaatsvinden bij kinderen tot drie jaar met convulsies van onbekende origine voordat er gestart wordt met behandeling middels conventionele anti-epileptica.<sup>5</sup> Als i.v. pyridoxine niet beschikbaar is: een orale dosis pyridoxine van 50 mg/kg tweemaal per dag voor twee dagen blijkt even effectief.<sup>7</sup>

Als na toediening van pyridoxine de convulsies verminderen of verdwijnen, is er een indicatie voor levenslange suppletie van pyridoxine 15-30mg/kg. Als er geen reductie van symptomen plaatsvindt met pyridoxine, zo bevelen de auteurs aan, kan er in verband met een mogelijke vertraagde respons zowel met orale pyridoxine als conventionele anticonvulsieve therapie wordt gestart. Zij vermelden dat in de literatuur geen bijwerkingen worden gevonden van deze behandeling.<sup>5</sup> Deze aanpak lijkt te leiden tot een snellere diagnostiek van PDE, en daarmee ook de mogelijke diagnose van een PNPO-deficiëntie. Daarnaast zijn er een aantal mutaties in het PNPO-gen goed te behandelen met pyridoxine waardoor eerder een passende behandeling kan worden gestart. Met adequate behandeling overleven de patiënten met een PNPO-deficiëntie de neonatale periode en is de levensverwachting goed. Als de ziekte zich presenteert met neonatale convulsies die niet of onvoldoende worden behandeld, is de uitkomst vaak fataal. Ook ontwikkelen de meeste neonaten met een PNPO-deficiëntie een matige tot ernstige ontwikkelingsachterstand en kan er incidenteel een micro-encefalopathie ontstaan.<sup>2,4</sup>

Een studie uit 2014 suggereert dat prenatale suppletie van pyridoxine bij zwangeren die drager zijn van een PNPO-mutatie, kan resulteren in afname van pre- en postnatale convulsies.<sup>4</sup> In een publicatie van 2017 wordt deze suggestie ondersteund. De auteurs vermelden dat het belangrijk is om de kinderen met een PDE te diagnosticeren, zodat hun moeders tijdens de volgende zwangerschappen gesuppleerd

kunnen worden met pyridoxine. De auteurs schrijven dat dit cruciaal is om de psychomotore vertraging in aangedane foetussen te reduceren. Verder onderzoek is noodzakelijk om te bepalen of vitamine-B6-suppletie ook de prognose van de neonaat op de lange termijn verbetert.<sup>5</sup>

### Beschouwing

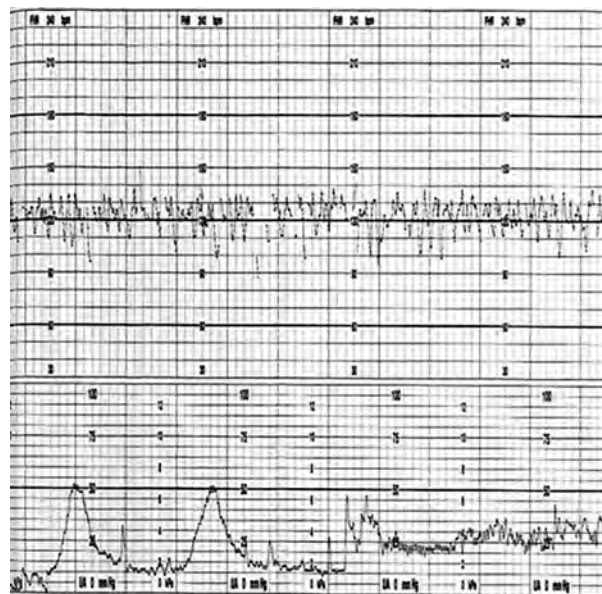
Bij bovenbeschreven casus is er sprake van een autosomaal recessieve, zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte als gevolg van een PNPO-deficiëntie, een pyridoxine afhankelijke epilepsie (PDE). De epidemiologie van de pyridoxine-afhankelijke epilepsieën wordt zelden beschreven; publicaties laten wisselende incidenties en prevalenties zien.<sup>5</sup> In Nederland is er in 2005 een PDE-prevalentie gepubliceerd van 1:396.000.<sup>8</sup> Er zijn momenteel 14 PNPO-mutaties die leiden tot ziekte-activiteit als gevolg van een PNPO-deficiëntie.<sup>4</sup>

Dikwijls worden aangedane neonaten prematuur geboren bij een amenorroeduur van 29 tot 36 weken.<sup>2</sup> De afkomst lijkt hierbij een rol te spelen. In de studie van Mills *et al.* zijn zeventien van de éénentwintig neonaten die prematuur geboren zijn, een lage APGAR-score hadden en/of een reanimatie ondergingen, van niet-Kaukasische afkomst.<sup>4</sup>

Tevens was er bij 25% van de ouders van de onderzochte neonaten sprake van een miskraam, een molazwangerschap en/of behandeling wegens infertiliteit in de obstetrische voorgeschiedenis. Dit komt overeen met de obstetrische voorgeschiedenis waarmee onze patiënte zich presenteerde. Heterozygote koppels voor deze aandoening blijken een verminderde kans te hebben op conceptie.<sup>4</sup>

Bovendien wordt er beschreven dat er bij 27% van de neonaten met PNPO-deficiëntie abnormale intra-uteriene bewegingen worden waargenomen.<sup>4</sup> En er wordt zelfs aangetoond dat er in 18% van de neonaten met een PNPO-deficiëntie intra-uteriene convulsies worden waargenomen.<sup>9</sup>

In retrospect vertoonde de neonaat in deze casus waarschijnlijk ook intra-uteriene convulsies, gezien de overmatige hoeveelheid kindsbewegingen vermeld door patiënte en waargenomen bij echoscopisch onderzoek. Daarnaast waren er op het CTG (figuur 1) periodes met opvallende variabiliteit met een onbekend patroon te zien, gevolgd door een periode van sterk verminderde variabiliteit, die zou kunnen duiden op een post-ictale fase. In de literatuur is, ter bevestiging van onze theorie, gezocht naar een CTG die intra-uteriene convulsies toont. Figuur 3 is het resultaat. Deze komt overeen met de opvallende variabiliteit van het CTG van deze casus.<sup>10</sup> Bij een volgende zwangerschap dienen de ouders verwezen te worden naar de klinisch geneticus, omdat in de meeste gevallen ouders drager zijn van de mutatie die leidt tot een PNPO-deficiëntie.<sup>4</sup> Een volgende zwangerschap dient te worden beschouwd als een hoogrisicozwangerschap en derhalve begeleid te worden, door in ieder geval de tweede lijn. Derdelijnsbegeleiding tijdens de bevalling is naar onze mening het meest adequaat, vanwege het feit dat de prevalentie van een PNPO-deficiëntie waarschijnlijk nog minder is dan 1:390.000 in Nederland en derhalve een zeer zeldzaam ziektebeeld is. In de academie is er postpartum de kennis bij de kinderartsen om snel diagnostiek te verrichten en adequate behandeling te starten. Tevens kan overwogen worden



Figuur 3. Ongewoon CTG-patroon, dat convulsies toont (uit: *The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries.* - Barry S. Schifrin)<sup>5</sup>

de moeder in de volgende zwangerschap oraal te suppleren met pyridoxine.

### Conclusie

Een PNPO-deficiëntie, een PDE, is een zeldzame stofwisselingsziekte. PNPO-deficiëntie en de andere soorten PDE, worden meestal pas gediagnostiseerd op het moment dat een pasgeborene zonder aanleiding convulsies ontwikkelt, die niet reageren op de gebruikelijke anticonvulsiva, zoals in deze casus wordt geïllustreerd.

Een aanpassing van de huidige standaardbehandeling van convulsies, door het implementeren van een pyridoxine test, intraveneus of oraal, leidt mogelijk tot snellere diagnostiek van zowel PNPO-deficiëntie als PDE. Snellere diagnostiek betekent eerdere behandeling, dit om de kans op hersenschade als gevolg van de convulsies te verkleinen.

Wat eveneens mogelijk kan bijdragen aan snellere diagnostiek is prenatale diagnostiek. Men moet aan intra-uteriene convulsies denken bij opvallende variabiliteit op het CTG in combinatie met een overmatige hoeveelheid kindsbewegingen, door een zwangere gerapporteerd of geconstateerd bij echoscopisch onderzoek. Het is bij deze bevindingen van groot belang om prenataal een kinderarts te consulteren, zodat direct postpartum diagnostiek en behandeling van de neonaat kan plaatsvinden.

Het stellen van de diagnose postnataal blijkt zeer belangrijk te zijn voor eventueel volgende zwangerschappen van de ouders. Een aanbeveling valt te doen dat de volgende zwangerschap(en) begeleid moeten worden door minimaal de tweede lijn en de bevalling zelfs in de derde lijn moet plaatsvinden, gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld. Er zijn daarnaast aanwijzingen in de literatuur dat orale suppletie met pyridoxine bij de moeder tijdens een volgende zwangerschap psychomotore vertraging voorkomt van mogelijk aangedane neonaten. Hier zal echter nog verder onder-

zoek naar moeten plaatsvinden. Tevens zal er onderzoek gedaan moeten worden of bij de diagnose intra-uteriene convulsies middels echo en CTG, suppletie van vitamine-B6 leidt tot vermindering of het verdwijnen van de intra-uteriene convulsies.

Bovendien is nader onderzoek noodzakelijk naar de lange-termijneffecten van behandeling met pyridoxine.

## Referenties

1. Clayton PT, B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:317-326
2. Khayat M, Korman SH, Frankel P et al. *PNPO deficiency: An under diagnosed inborn error of pyridoxine metabolism.* *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008;94:431-4
3. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF et al. *Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F151-2.
4. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt E] et al. *Epilepsy due to PNPO*

*mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome.* *Brain.* 2014;137: 1350-60.

5. Falsaperla R and Corsello G. *Pyridoxine dependent epilepsies: new therapeutic point of view.* *Italian Journal of Pediatrics* 2017;43:68.
6. Cortès-Saladefont E, Molero-Luis M, HSJD Working Group, Artuch R, García-Cazorla À. *Pyridoxal Phosphate Supplementation in Neuroepileptologic Disorders.* *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:351-8.
7. Stockler SI, Plecko B, Gospe SM Jr et al. *Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):48-60. doi:10.1016/j.ymgme.2011.05.014.
8. Been JV, Bok LA, Andriessen P et al. *Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands.* *Arch Dis Child* 2005;90:1293-1296.
9. Garcia-Cazorla A, Gibson KM, Layton PT. *Disorders of neurotransmission.* In Saudubray JM et al. editors. *Inborn metabolic diseases.* 5th edn. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. P.410-17.
10. Schiffrin BS. *The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries.* *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18:437-56.

## Samenvatting

Dit artikel illustreert het beloop van neonaat met een pyridox(am)ine 5'-fosfaat oxidase (PNPO) deficiëntie. Een zeldzame stofwisselingsziekte die neonatale convulsies, soms al intra-uterien, en een ontwikkelingsachterstand kan veroorzaken. Bij het uitblijven van behandeling met pyridoxaalfosfaat kan de prognose infaust zijn.

Een 35-jarige gravida 2 para 0 presenteert zich, na een ongecompliceerde zwangerschap, met premature contracties. De combinatie van extreme beweeglijkheid van de neonaat, een anhydramnion en, in retrospect, een extreme variabiliteit op het CTG was opvallend. Patiënte bevalt prematuur vlot van een zoon met een redelijke start. Kort postpartum vertoont de neonaat convulsies, welke niet reageren op anticonvulsiva. Hij wordt overgeplaatst naar de derde lijn, waar de diagnose PNPO-deficiëntie wordt gesteld. Aldaar wordt de pasgeborene behandeld en de convulsies verdwijnen.

Het aanpassen van de huidige standaardbehandeling van convulsies en het prenataal herkennen van intra-uteriene convulsies, middels CTG en echoscopie leiden hoogstwaarschijnlijk tot een snellere diagnostiek en behandeling. Begeleiding van de zwangerschap door de tweede en derdelijn wordt noodzakelijk geacht. Tevens zal orale suppletie van pyridoxine bij zwangeren met dragerschap mogelijk leiden tot een verbetering van de uitkomst van de foetus. Verder onderzoek is noodzakelijk.

## Trefwoorden

Intra-uteriene convulsie, PNPO-deficiëntie, postnatale convulsies, abnormaal CTG, Pyridoxamine5'-fosfaat oxidase deficiëntie

## Summary

This article illustrates a case of a newborn with a pyridoxine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. A rare metabolic disorder which leads to (intrauterine) neonatal seizures, potentially resulting into a developmental delay. In the absence of treatment with pyridoxal phosphate it could

be lethal.

A 35-year-old gravida 2 para 0 presented with premature contractions after an uncomplicated pregnancy. The combination of high mobility of the neonate, anhydramnion and, in retrospect, an extreme variability of the CTG is striking. The patient delivered a premature son with a moderate start, who suffered from convulsions directly postpartum, not responsive to anticonvulsive drugs. The newborn is transferred to an academic hospital where PNPO-deficiency is diagnosed and treatment is initiated, where after the convulsions disappeared.

Adjustment of the standard treatment of convulsions and the recognition of prenatal intrauterine convulsions, through ultrasound and CTG, contributes to a quick diagnosis and proper treatment. The pregnancy needs to be supervised in an academical hospital. Oral supplementation of pyridoxine of pregnant women known to be a carrier, will possibly lead to better outcome for the neonate. Further research is necessary.

## Keywords

Intrauterine convulsions, PNPO-deficiency, postnatal convulsions, abnormal CTG, Pyridoxamine5'-fosfaat oxidase deficiency

## Contact

drs. N.T. van den Berge [nt.vdberge@gmail.com](mailto:nt.vdberge@gmail.com)

## Dankwoord

Graag willen we mw. drs. E.A.J. de Savornin Lohman, PhD candidate chirurgie, en mw. drs. C.M.W. van den Hoek, AIOS kindergeneeskunde, bedanken voor hun kritische blik en waardevolle toevoegingen. Tevens willen we graag mw. dr. F. Vernooij, gynaecoloog, bedanken voor het idee om dit artikel te schrijven; zonder haar was het er niet geweest.

## Belangenverstrengeling

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

# Benigne zwellingen van de vulva: anders dan condylomata acuminata

drs. S.L. Wanders *anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam en Schiedam*

dr. M.A.M. Loots *dermatoloog, afdeling Dermatologie te Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam en Schiedam*

dr. N. van Gemund *gynaecoloog; afdeling Gynaecologie te Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam en Schiedam*

drs. O.C.G. Stam *klinisch patholoog; Pathan B.V. te Franciscus Gasthuis en Vlietland, Schiedam*

**Patiëntes in deze casus hadden beiden sinds meerdere jaren vulvaire huidafwijkingen. Zij maakten zich zorgen of de huidafwijkingen mogelijk seksueel overdraagbaar zouden zijn naar hun partner. Zij bezochten de huisarts met de wens tot verwijdering van deze huidafwijkingen. Bij zowel de huisarts, gynaecoloog en dermatoloog was er sprake van een uitgebreide differentiaaldiagnose. Histologisch onderzoek gaf uitsluitsel. In beide gevallen bleek sprake te zijn van benigne zweetkliertumoren. De laesies hoeven in principe niet behandeld te worden, maar kunnen naar wens van patiënte middels een excisie worden verwijderd.**

## Casus A en B

**Patiënte A** is een gezonde, 21-jarige vrouw, verwezen naar de gynaecoloog in verband met bultjes op de labia majora. Deze zaten er zo lang ze zich kon herinneren. Ze vond de huidafwijkingen voornamelijk cosmetisch storend. Ze had er geen pijn aan en had er geen last van bij coïtus. Er leek soms talg uit te komen. Patiënte werd voor nadere diagnostiek verwezen naar de dermatoloog. Bij herhaald lichamelijk onderzoek werden op de labia majora proximaal boven de clitoris gelige papels gezien en lateraal hiervan een lineaire verruceuze plaque (foto 1 en 2). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan cysten, danwel condylomata. Twee huidbipten werden genomen. Er werden hidradenoma papilliferum aangetoond. Het histologisch beeld van een hidradenoma papilliferum toont een proliferatie van papillaire en glandulaire structuren uitgaande van de (apocriene) zweetklieren.<sup>1</sup> Ze zijn vaak niet groter dan een centimeter en

bevinden zich dikwijls rondom de labia en perineum. Patiënte werd in overleg met de gynaecoloog gezien de lokalisatie van de huidafwijkingen rondom de clitoris naar een academisch centrum verwezen voor verdere behandeling.

**Patiënte B** is een gezonde, 34-jarige vrouw, verwezen naar de dermatoloog in verband met bultjes op de labia majora. De huidafwijkingen waren aanwezig sinds haar achttiende. Ze zijn eerder geduid als 'talgbulten', aanvullend onderzoek naar seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) toonde geen bijzonderheden. De huidafwijkingen waren geleidelijk toegenomen in omvang en grootte. Ze waren mechanisch storend tijdens het mountainbiken, tevens jeukten ze dikwijls en waren ze gevoelig bij aanraking. Haar huidige partner had geen zichtbare huidafwijkingen. Bij lichamelijk onderzoek werden op de labia majora multipole huidkleurige tot bruin gekleurde miliaire ronde papels gezien (foto 3 en 4). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan ectopische talgklieren en condylomata. Een biopt werd afgenomen. Het biopt toonde een beeld passend bij een syringoom. Syringomen zijn benigne tumortjes uitgaande van de eccriene zweetklier.<sup>1,2</sup> De huidafwijkingen kunnen van het gelaat tot het genitaal gebied voorkomen. Locatie rondom de vulva is zeldzaam. Patiënte werd door de dermatoloog behandeld middels excisies in meerdere etappes.

## Achtergrondinformatie

De huid van de vulva bestaat uit een epidermis, met daaronder de dermis en subcutis. In de dermis van de huid van de labia bevinden zich de huidadnexen zoals haarzakjes en (zweet-)klieren. Wij bespreken twee soorten zweetklieren,



Foto 1: Overzicht vulva met hidradenoma papilliferum (patiënte A). Huidafwijkingen prominent zichtbaar aan de rechter kant van de clitoris.



Foto 2: Detail van vulva met hidradenoma papilliferum (patiënte A). Zichtbaar op het labium majus en rechter zijde van de clitoris.

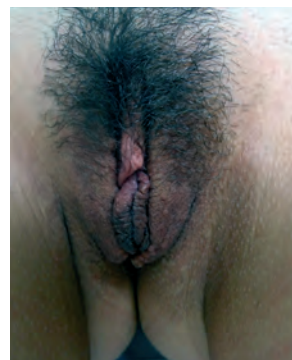


Foto 3: Overzicht van vulva met syringoma (patiënte B). De huidafwijkingen zijn vooral zichtbaar op de caudale zijde van de labia majora.



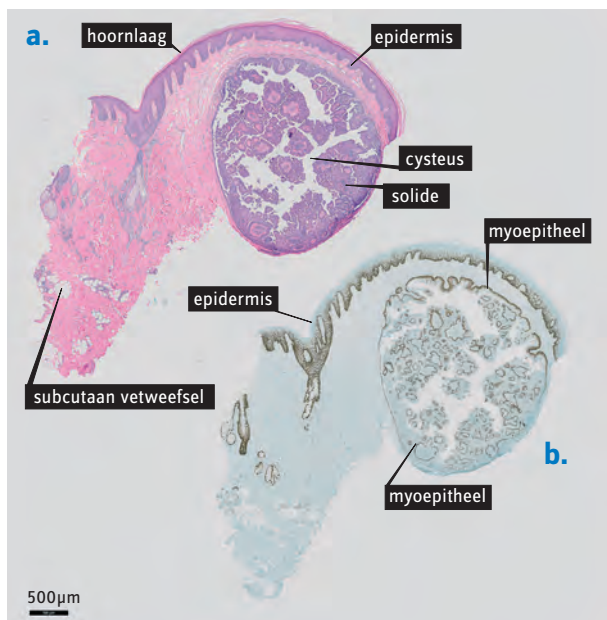
Foto 4: Detail van vulva met syringoma (patiënte B). De huidafwijkingen zijn op de hele labia majora zichtbaar.

de hiervoor al kort genoemde varianten bij de bijbehorende ziektebeelden. Gelegen in de diepere laag, de diepe dermis en de subcutis, zijn de apocriene zweetklieren te vinden. Deze zweetklieren produceren een substantie die uiteindelijk voor onze lichaamsgeur zorgt. In de dermis liggen de eccriene zweetklieren, die een rol spelen bij de secretie van zweet en daarmee de temperatuur reguleren.<sup>2</sup> In tegenstelling tot andere gebieden van de huid lopen de uitvoergangen van de zweetklieren in het genitaal gebied (maar ook van de tepels en oogleden) rechtstreeks naar de huidoppervlakte.

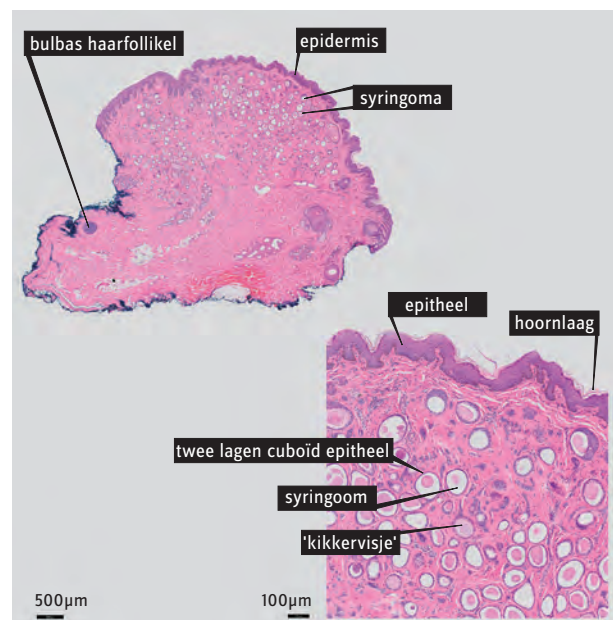
### Epidemiologie en differentiaaldiagnose

Bij minder dan 5% van de patiëntes die op een eerste poliklinisch bezoek komen bij de gynaecoloog is sprake van vulvaire problematiek. In 75% van de gevallen is er dan sprake van dyspareunie, HPV-geassocieerde huidafwijkingen, chronische pruritus of lichen sclerosus.<sup>2</sup> Goedaardige vulvaire huidafwijkingen zijn in de tweede of derde lijn derhalve vrij zeldzaam. De differentiaaldiagnose van zwellingen bij de vulva is breed en kan uiteenlopen van syringoma, hydradenoma papilliferum tot epidermale cysten, steatocystoma multiplex, *Fox-Fordyce disease*, cherry haemangioma en condylomata acuminata.<sup>3</sup> Onderscheid tussen bovenstaande is niet gemakkelijk. Vaak wordt in eerste instantie, zoals bij bovenstaande casuïstiek, gedacht aan condylomata acuminata. Dit is niet geheel onterecht vanwege de grote incidentie en variërende uiterlijke karakter van condylomata acuminata. Condylomata accuminata zijn de meest voorkomende

virale SOA wereldwijd.<sup>4</sup> Condylomata acuminata variëren dikwijls in grootte en kleur. Ze kunnen van miliaire grootte zijn (één millimeter) of zelfs van nummulaire grootte zijn (enkele centimeters) en de kleur kan wisselen van roze tot grijswit.<sup>5</sup> Steatocystoma multiplex en epidermale cysten verschillen voornamelijk op histologische gronden van elkaar. Bij steatocystoma wordt een dermale cyste gezien bekleed met een dunne laag verhoord plaveiselepitheel waarvan de granulaire laag ontbreekt. Talgklieren worden in of in de buurt van de cystewand aangetroffen. In tegenstelling tot de steatocystoma hebben epidermale cystes een stratum granulosum en hebben geen talgklierweefsel in de wand.<sup>5,6</sup> *Fox-Fordyce spots* zijn ectopische talgklieren<sup>5</sup> en de ziekte van *Fox-Fordyce* is een afsluiting van de apocriene zweetklieren. Bij de volgende huidafwijkingen kunnen ook zwellingen gezien worden: bij scabiës worden ook verspreid over het lichaam huidafwijkingen gezien. Bij psoriasis, lichen sclerosus en contact dermatitis worden vaker lokaal meerdere soorten efflorescenties te zien, zoals diffuus erytheem, witte plaques, schilfering, erosies, crustae en mogelijk vesikels en lichenificatie. Uiteraard horen maligne tumoren ook thuis in de differentiaaldiagnose. Wij beperken ons in dit artikel tot de benigne vulvaire huidafwijkingen, specifiek de hydradenoma papilliferum en syringoma. Maligniteiten uitgaande van de vulva zullen minder vaak multifocaal voorkomen. Uiteraard moet men bedacht zijn op een vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) of high grade squamous intraepitheliale lesie (HSIL) bij een zwelling op de vulva.



**Figuur 1. Patiënte A. Histologisch preparaat met...**  
 a. ... HE-kleuring (hematoxyline-eosine). Te zien is dat de huidafwijking (afgeronde nodus met cysteuze en solide partijen) gelegen is in de dermis. De epidermis is onaangetast. De cysteuze afwijking heeft epitheelbekleding met overwegend een papillomateus aspect.  
 b. ... P63-kleuring; een immunohistochemische kleuring om myoepitheel bruin aan te kleuren. Bij een hydradenoma papilliferum wordt de hele laesie inclusief de papillen omgeven door een myoepitheellaag.



**Figuur 2. Patiënte B. Histologisch preparaat met HE-kleuring.**  
 Te zien is dat direct onder de onaangetaste epidermis, oppervlakkige afgeronde dermale afwijkingen te zien zijn. Hierin bevinden zich gegroepeerde buisjes. Deze ductale structuren variëren enigszins in vorm en grootte en zijn bekleed met tenminste tweelagig epitheel. Sommige ductale structuren hebben aan een zijde een uitloper waardoor ze de vorm krijgen van een kikkervisje.  
 Inzet: detail waarin een 'kikkervisje' duidelijker te zien is.

## Hidradenoma papilliferum en syringoma

Hidradenoma papilliferum, vanuit de apocriene zweetklieren, en syringoma, vanuit de eccriene zweetklieren, zijn zeldzame huidafwijkingen: de incidentie is laag.<sup>1</sup> Er zijn weinig studies gedaan naar de epidemiologie van vulvaire adnextumoren. In een vrij recente studie uitgevoerd op een gynaecologie-afdeling werden vijf jaar lang alle vulvaire huidafwijkingen gescreend, slechts vijf patiëntes presenteerden zich met vulvaire adnextumoren, waarvan twee hidradenoma papilliferum en twee syringoma.<sup>1</sup> Opvallend was dat patiëntes met syringoma tevens pruritusklachten hadden, de patiëntes met hidradenoma papilliferum hadden behalve zichtbare huidafwijkingen, geen klachten. Hidradenoma papilliferum presenteren zich bijna alleen op de vulva bij vrouwen van het Kaukasische ras, bij negroïde vrouwen wordt deze huidafwijking zelden gezien.<sup>2</sup> Hidradenoma papilliferum kunnen in zeldzame gevallen boven het huidoppervlak uitkomen en dan helder vocht uitscheiden of gaan ulcereren. In zo'n geval kan patiënte pijn en bloedverlies ervaren.<sup>2</sup> Syringoma kunnen jeukklachten geven, maar worden vaak over het hoofd gezien als ze asymptomatisch zijn.<sup>7</sup> Ze worden vaak bij toeval ontdekt. Daarom wordt gedacht dat syringoma wellicht vaker voorkomen dan tot nu toe gerapporteerd. Gezien het asymptomatische karakter van hidradenoma papilliferum kan onderrapportage ook daar een rol spelen.

## Diagnostiek

Indien men twijfelt over de diagnose van een vulvaire huidafwijking kan een huidbiopt genomen worden. In dit geval zal een drie millimeter biopt vaak voldoende zijn. Bij het nemen van een biopt vulvaire is enige voorzichtigheid geboden in verband met het risico op hematoomvorming. Dit risico is groter indien de biopteur te diep in de subcutis terecht komt.<sup>2</sup> Bij melanocytair huidafwijkingen heeft een diagnostische excisie de voorkeur.<sup>2</sup>

## Beleid

De behandeling van de meeste benigne vulvaire huidafwijkingen is in eerste instantie expectatief. Indien de zwellingen in het kader van bijvoorbeeld lichen sclerosus of psoriasis

passen en daarbij jeukklachten zijn, is een behandeling uiteraad wel wenselijk. Hierbij kan met denken aan het toepassen van vette zalven en/of topicale corticosteroiden.

Bij een persisterende wens tot verwijdering van solitaire zwellingen kan, afhankelijk van de diagnose, worden gekozen voor een lokale excisie, cryotherapie, elektrochirurgie of CO<sub>2</sub>-laser-vaporisatie. In de literatuur staat beschreven dat vanwege littekenvorming het scalpel het minst vaak wordt toegepast<sup>6</sup>, echter in de praktijk wordt het scalpel dikwijls toegepast binnen de gynaecologie, het vulvaire gebied toont juist vaak een goede genezingstendens. Elektrocoagulatie heeft de voorkeur bij niet-omvangrijke huidafwijkingen. Bij multipelle huidafwijkingen kan gekozen worden voor algehele anesthesie of spinale anesthesie.<sup>6</sup>

## Conclusie

Zowel de huisarts, gynaecoloog en dermatoloog dachten bij deze patiëntes aan condylomata acuminata en diepten de bijbehorende anamnese rondom soa uit. Hoewel benigne zwellingen van de vulva uitgaande van de zweetklieren zeldzaam zijn, moeten ze differentiaaldiagnostisch worden overwogen. Snellere herkenning van deze entiteiten draagt bij aan gerichte behandeling als er sprake is van jeukklachten of bij een cosmetisch storend aspect. Maar bovenal draagt snelle herkenning bij aan geruststelling van patiënte.

## Referenties

1. Tiwana KK, Nibhoria S, Kaur H, Bajaj A, Phutela R. Benign Vulvar Adnexal Tumours - A 5 year Study in a Tertiary Care Hospital. J Family Reprod Health. 2015;9(4):199-201.
2. Wilkinson. Atlas of Vulvar disease. 3e druk. Philadelphia: Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Ozdemir, Ozhan & Sari, Mustafa Erkan & Sen, E & Ozcanli, G & Atalay, C. (2015). Vulvar Syringoma in a Postmenopausal Woman: A Case Report. 60. 452-454.
4. <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-anogenitale-wratten>
5. Meijden, W. van der, *Vulvopathologie*. 2018 2e dr. Stichting Onderwijs Gynaecologische Oncologie (OOG), Delft;
6. Meijden, W. van der, *Vulvopathologie*. 2007 1e dr. Van Gorcum, Assen
7. Tay Y, K, Tham S, N, Teo R: Localized Vulvar Syringomas - An Unusual Cause of Pruritus vulvae. Dermatology 1996; 192:62-63.

Vulvar itching with visible skin abnormalities has an extensive differential diagnosis. Adnexal tumors of the vulva are very rare. Histological examination can be of added diagnostic value. Treatment of benign skin disorders of the vulva is usually not necessary. If desired by the patient, skin abnormalities could be removed surgically and depending on the location it can be performed by a gynecologist or dermatologist.

## Keywords

Pathology of the vulva, adnexal tumors, histology.

## Contact

Sarah Wanders [s.wanders@franciscus.nl](mailto:s.wanders@franciscus.nl)

## Verklaring belangenverstremgeling

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

## Samenvatting

Snelle herkenning van niet-typische huidafwijkingen van de vulva, anders dan condylomata, en geruststelling zijn van belang. Vulvaire jeuk met zichtbare huidafwijkingen, kent een uitgebreide differentiaaldiagnose. Adnextumoren van de vulva zijn zeer zeldzaam. Histologisch onderzoek kan van toegevoegde diagnostische waarde zijn. Behandeling van zwellingen van de vulva zijn doorgaans niet noodzakelijk. Naar wens zouden de huidafwijkingen verwijderd kunnen worden middels een excisie en afhankelijk van de locatie uitgevoerd door een gynaecoloog of dermatoloog.

## Trefwoorden

Vulva pathologie, adnextumoren, histologie.

## Summary

Rapid recognition of non-typical skin disorders of the vulva, other than condylomata, and reassurance are important.



NTOG-deelredactie Voortplantingsgeneeskunde  
dr. Sandra Tanahatoe *voorzitter*  
dr. Laura van Loendersloot  
dr. Monique Mochtar



ntog  
thema makatern  
ESHIRE

Low response op ovariële stimulatie voor IVF

## Verwachtingsmanagement is de sleutel

prof. dr. F.J.M. Broekmans

dr. J. Leijdekkers

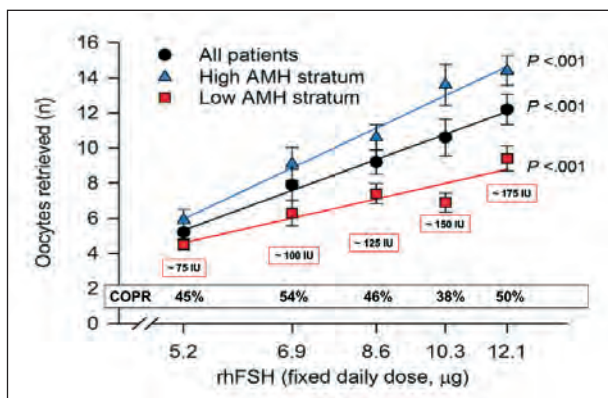
dr. H. Torrance

Allen afdeling Voortplantingsgeneeskunde en Gynaecologie, Divisie vrouw en Baby, UMC Utrecht.

Bij de in-vitrofertilisatiebehandeling (IVF) is de eerste stap het proces van laten ontwikkelen van meerdere antrale follikels in de ovaria met als doel meerdere eicellen te verkrijgen. Vervolgens worden uit deze eicellen embryo's gecreëerd in het IVF-laboratorium en tenslotte worden de embryo's (een voor een) in de baarmoeder geplaatst in de hoop dat zich een doorgaande zwangerschap zal ontwikkelen. De relatieve betekenis van deze drie stappen in het proces van de IVF-behandeling voor de kans op succes is niet zo duidelijk. Toch wordt veel energie gestopt in allerlei variaties in het uitvoeren van de ovariële stimulatiefase. De reden hiervoor is dat gedacht wordt dat de ovariumstimulatie altijd veel eicellen moet opleveren om zo de kans op succes maximaal te maken. Dit is gebaseerd op diverse retrospectieve studies die tonen dat meer eicellen de cumulatieve kans (uit de transfer van verse en cryogepreserveerde embryo's) op een *live birth* verhoogt.<sup>1</sup> Omdat er dus sprake is van een associatie tussen eicelaantal en *live birth rates* is de belangrijke vraag nu of die associatie causaal is. Anders gezegd: als ik het voor elkaar krijg om bij een patiënt geen 6 maar 11 eicellen te oogsten is dan haar kans op succes verbeterd? Het antwoord op die vraag moet komen van gecontroleerde studies waar bij een standaardstimulatie-aanpak (bijv 150 IU FSH als stimulatie-dosis) vergeleken wordt met een andere aanpak gericht op meer eicellen (bijvoorbeeld een dubbele

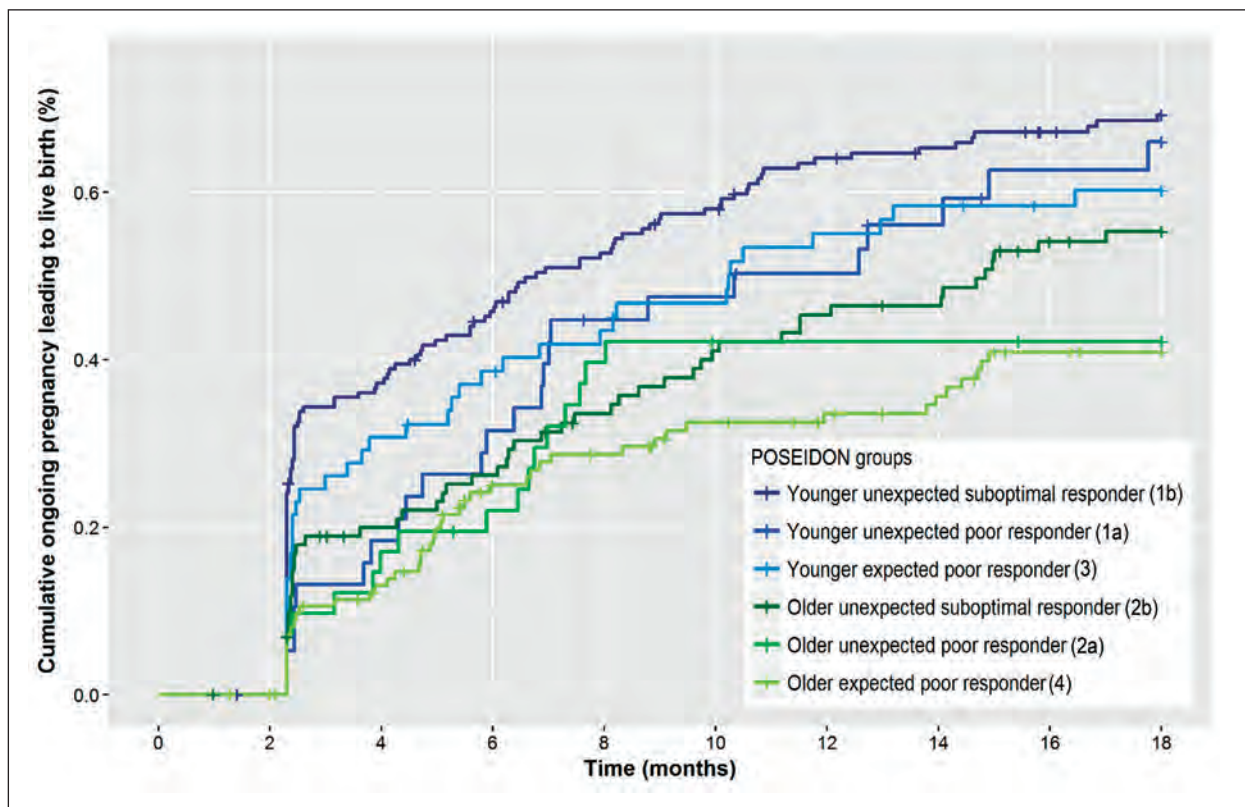
FSH-dosis). De huidige literatuur laat geen effect zien op de cumulatieve *live birth rates* als diverse FSH-stimulatie-doses die leiden tot verschillen in aantal geoogste eicellen, worden vergeleken (figuur 1).<sup>2,3</sup> Hieruit kunnen we opmaken dat de ovariumrespons altijd goed is als het gaat om kans op een levendgeborene, maar wel moet gewaarschuwd worden dat bij een *high response* de kans op ontwikkelen van een OHSS substantieel kan zijn. Het betekent ook dat bij *low responders* pogingen om meer eicellen te produceren geen enkele *benefit* oplevert voor de kans op succes.

Individualiseren van de stimulatie met als doel een optimale opbrengst aan eicellen met een beperkt risico op OHSS is een aanpak die veel aandacht heeft gekregen in de afgelopen tien jaar. Het is goed om te bedenken wat de basiskennis is die hieraan ten grondslag zou liggen. In de meeste gevallen wordt gebruik gemaakt van exogeen-FSH in combinatie met medicatie die een ontijdige LH-piek moet voorkomen. Daartoe hebben we de beschikking over LHRH-agonisten en -antagonisten. De reactie van de eierstokken op een bepaalde vaste dosis FSH toont echter een grote mate van variatie, zowel tussen, maar met name ook binnen patiënten. Voorts wordt bij individualiseren van de FSH-dosis meestal gebruik gemaakt van een vooraf bepaalde AMH-spiegel of AFC, om een voorspelling te doen van vrouwen die een *low response* of *high response* gaan vertonen. Hoewel deze testen zeker een predicatieve capaciteit hebben zijn ze helaas niet feilloos.<sup>4</sup> Bij de meeste gebruikte *cutoff levels* voor *low* of *high response* zal 20% van de werkelijke gevallen niet opgespoord worden en is de kans op een fout-positieve test 10-12%. Dat betekent dat dosisaanpassingen al direct in hun effect gehinderd worden door de beperkte voorspelbaarheid van de ovariële respons. Tenslotte, de dosisaanpassingen moeten hun effect bereiken door verschillen te creëren in de FSH-spiegels in het bloed. De relatie tussen dosis en FSH-spiegel is echter zeer inconsistent, en met een vaste dosis van 150-IU-FSH per dag worden, onafhankelijk van lichaamsgewicht, grote variaties waargenomen in de *steady state* FSH-spiegels.<sup>5</sup>



Figuur 1. Resultaten van een dosis-respons-studie met recombinant-Follitropine-delta. Bij een toenemend aantal eicellen wordt geen effect waargenomen op de cumulatieve kans op een levendgeborene (via verse of cryo-ET uit deze stimulatiecyclus). N=265, leeftijd vrouw < 38 jaar. FSH-doses uitgedrukt in microgram met de geschatte dosis in internationale units ter vergelijking met andere recombinant-FSH-preparaten.<sup>3</sup>

Een lage ovariële respons wordt gedefinieerd als het verkrijgen van minder dan vijf eicellen en beschouwd als een ongunstige situatie voor de kans op een zwangerschap. Het is goed te beseffen dat de *low responder* ofwel niet meer dan een handje vol follikels ter beschikking heeft, die

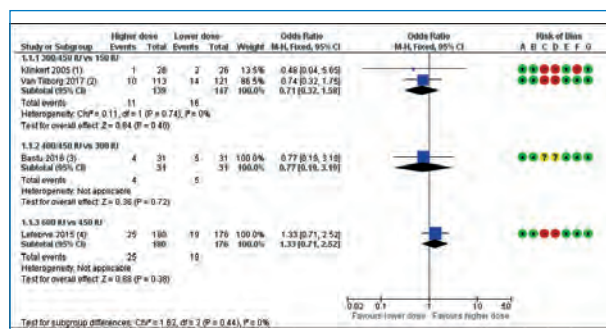


**Figuur 2.** Cumulatieve curves levendgeborenen voor lage-prognose-paren na 18 maanden IVF/ICSI-behandeling. Paren worden gestratificeerd volgens de POSEIDON-criteria-5, en de cumulatieve curves werden berekend volgens de life table methode. Vooral bij de jongere poor en suboptimal responders in de eerste behandelcyclus bleken de uiteindelijke kansen op een levendgeborene niet bepaald problematisch. Leeftijd younger versus older werd bepaald door de cutoff van 35 jaar. Poor response: <4 eicellen of cancel vanwege onvoldoende follikelgroei volgens de POSEIDON-criteria. Suboptimale respons: 4-9 eicellen.

kunnen reageren op het exogeen toegediende FSH, ofwel de lage respons is het resultaat van een te lage blootstelling aan FSH om de groei van alle aanwezige antrale follikels te garanderen, ook als dat in feite een normaal aantal is. Dit onderscheid leidt tot een indeling in een verwachte (*expected*) en onverwachte (*unexpected*) *low response*. De laatste vorm van *low response* heeft mogelijk een betere prognose voor een kans op zwangerschap, hoewel de leeftijd van de vrouw hier uiteindelijk dé belangrijke finale rol speelt.<sup>6</sup> Recent onderzoek dat gebruik heeft gemaakt van de gegevens van de OPTIMIST-trial bekeek de cumulatieve *live birth rates* in een groep paren met een *low response* in de eerste uitgevoerde IVF- of ICSI-cyclus. Hierbij bleek dat, als de *expected* en *unexpected low responders* worden vergeleken en ook nog onderverdeeld wordt naar leeftijd, de prognose voor deze verschillende subgroepen van *low responders* helemaal niet zo ongunstige is als vaak wordt aangenomen (figuur 2).<sup>7</sup> Het zijn met name de patiënten met een leeftijd van 39 jaar en hoger met een verwachte lage respons, die in de slechte prognose zitten als het gaat om de 12-18 maanden vooruitzichten na de eerste *low response cycle*. Vanwege de link tussen het optreden van een *low ovarian response* en een ingeschatte lage prognose zal in veel IVF-settings een test voorafgaande aan de uitvoering van de IVF-behandeling worden gebruikt om de potentiële *low responder* te identificeren. Het idee is dan, dat door het verhogen

van de FSH-dosis een *low response* kan worden vermeden, en daarmee ook de kans op een zwangerschap kan worden vergroot. Uit bovenstaande is al duidelijk geworden dat het verhogen van de FSH-dosis geen veranderingen zal veroorzaken in het aantal te oogsten eicellen of in de kans op een levendgeborene (figuur 3).<sup>2</sup>

Naast studies naar het effect van verdubbelen of verdrievoudigen van de FSH-dosis bij voorspelde *low responders* wordt ook al jaren geprobeerd om het lage aantal antrale follikels



**Figuur 3** Meta-analyse van studies waarin FSH-stimulatie bij Predicted Low responders wordt gerapporteerd in diverse dosis vergelijkingen. In geen enkele van de studies wordt een gunstig effect waargenomen op de kans op een levendgeborene (Lensen, Cochrane Review 2019).

op voorhand te vergroten. Dit zou kunnen door het beïnvloeden van allerlei paracriene factoren die het proces van de folliculogenese in de ovaria sturen. De vraag is dan of het mogelijk is om de transitie vanuit de primordiale follikelpool richting de antrale follikelpool te vergroten, dan wel om de mate van overleving van de follikels in de periode dat zij in het antrale stadium zijn gekomen, te verbeteren.

Er zijn diverse medicamenten onderzocht die potentieel invloed zouden kunnen hebben op de vroege folliculogenese, zoals aromataseremmers, oestrogenreceptormodulators, androgenen, aspirine, LH en ook groeihormoon. In al deze studies blijkt dat geen van deze factoren in staat is om de reactie van de ovaria op de uiteindelijke FSH-ovariële stimulatie gunstig te beïnvloeden. Dat betekent dat er zich geen antrale follikels zullen ontwikkelen, niet meer eicellen zullen worden geoogst en dat ook de kans op succes in de vorm van een levendgeborene niet groter wordt. Een ander onderdeel van deze researchrichting bestaat uit de zogenaamde *rejuvenation* van de eierstokken door mechanische weefsel bewerking of door het intra-ovarieel aanbrengen van paracriene groeifactoren, beiden gericht op het *Hippo signal* systeem.<sup>8,9</sup> Hoewel met deze methodieken enkele succes-rapporterende *case reports* zijn gepubliceerd, zijn we in afwachting van wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit hiervan.

Dat alles betekent dat heden ten dage de *low responder* in een IVF/ICSI-setting moet worden gezien als een onontkoombare situatie. Echter, de verwachtingen ten aanzien van het succes van de behandeling worden uiteindelijk vooral bepaald door de leeftijd van de vrouw. Een jonge *low responder* heeft niet echt een probleem, juist omdat de kwaliteit van eicel/embryo goed genoeg is om succesvol te zijn, ook met een laag aantal eicellen. We moeten dus af van het wekken van de verkeerde verwachtingen, met name dat het toevoegen van allerlei *add-on* medicatie en het toepassen van hoge doses FSH een verschil zal gaan maken voor de patiënt waar een *low response* wordt verwacht of al een keer is geobserveerd. Beter is het te verwijzen naar de observatie studies die laten zien dat de jaarkansen voor een *low responder* maar licht afwijken van het gemiddelde voor de leeftijd. Maar ook de zorgelijke *low responders* (40 jaar en een AFC van 3) verdienen verwachtingsmanagement: de vooruitzichten rechtvaardigen wellicht niet meer de inspanning van herhaalde IVF-behandelingen, terwijl rouwen of eventueel eiceldonatie betere wegen kunnen zijn.

## Referenties

1. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, et al. *Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A multicenter multinational analysis including approximately 15,000 women*. Fertil Steril. 2018;110(4):661-670.e1. doi: S0015-0282(18)30393-5 [pii].
2. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, et al. *Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI)*. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(2). doi: 10.1002/14651858.CD012693.pub2.
3. Arce JC, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M, et al. *Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: A randomized, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection*. Fertil Steril. 2014;102(6):1633-40.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.013 [doi].
4. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. *Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: An individual patient data approach*. Hum Reprod Update. 2013;19(1):26-36. doi: 10.1093/humupd/dms041 [doi].
5. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Hamdine O, et al. *Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: What does serum FSH say?* Hum Reprod. 2017;32(8):1701-1709. doi: 10.1093/humrep/dex222 [doi].
6. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. *Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria-the why*. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:461. doi: 10.3389/fendo.2018.00461 [doi].
7. Leijdekkers JA, Torrance HL, Broekmans FJM. *Reply: The low responder according to the POSEIDON criteria: Is the prognosis really poor?* Hum Reprod. 2019;34(12):2557-2558. doi: 10.1093/humrep/dez195 [doi].
8. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. *Intraovarian control of early folliculogenesis*. Endocr Rev. 2015;36(1):1-24. doi: 10.1210/er.2014-1020 [doi].
9. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. *Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve*. Reprod Biomed Online. 2020;40(2):245-253. doi: S1472-6483(19)30743-6 [pii].

## Contact

Prof. dr. F.J.M. Broekmans [f.broekmans@umcutrecht.nl](mailto:f.broekmans@umcutrecht.nl)

## Verklaring belangenverstreming

Prof. Broekmans is lid van de Advisory Board van Merck Serono en ontvangt grants van Ferring Pharmaceuticals en Merck Serono.

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



Rode  
Kruis

Tussen innovatie en voorzorg

# Verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken

V. Jans MPhil

prof. dr. W.J. Dondorp

prof. dr. G.M.W.R. de Wert

Dep. Health, Ethics & Society of Research School for Oncology and Developmental Biology, GROW, Universiteit Maastricht

**Geneesmiddelen worden pas na uitvoerige tests op de markt gebracht. Bij nieuwe voortplantingstechnieken is dat echter vaak een kwestie van 'trial and error'. Volgens sommigen zou er in het internationale veld van medisch geassisteerde voortplanting meer aandacht moeten zijn voor de veiligheid van nieuwe technieken dan tot nu toe het geval is.<sup>1,2,6</sup> In dit onderzoek gaan we na of deze kritiek terecht is en zo ja, wat daaruit volgt in termen van verantwoorde innovatie.**

## Methode

We doen dat aan de hand van drie case-studies van de manier waarop nieuwe technieken naar de kliniek zijn gebracht en de discussies die daarover zijn gevoerd. In de eerste twee kijken we naar de introductie (beide in de jaren 90 van de vorige eeuw) van intracytoplasmatische spermatische injectie (ICSI) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). De derde case-studie richt zich op de huidige introductie van mitochondriale vervangingstherapie (MRT). Als kader voor de beoordeling gebruiken we de door Per Sandin geformuleerde vier dimensies van het omgaan met onzekere risico's, door hem gepresenteerd in zijn analyse van de structuur van het 'voorzorgbeginsel': *If there is (1) a threat, which is (2) uncertain, then (3) some kind of action (4) is mandatory.*<sup>8</sup>

## Resultaten

Onze case-studies laten zien dat in de gevoerde discussies wel degelijk aandacht is geweest voor de beide eerste dimensies. Zorgen over de veiligheid van de nieuwe techniek voor het nageslacht stonden nadrukkelijk op de agenda van het debat en leidden soms ook tot voorstellen voor concrete veiligheidsmaatregelen (voorbeeld: parameters voor spermaselectie bij ICSI). Maar het algemene beeld is dat juist in het licht van de onzekerheid van de dreiging (zowel in termen van kans op verwerkelijking als van ernst), de stap van dimensie twee naar drie (en vier) niet als vanzelfsprekend wordt gezien.

## Discussie

Er is een spectrum van manieren om met die onzekerheid om te gaan. Aan het ene uiterste bevindt zich wat we aanduiden als strenge variant van het voorzorgprincipe. Hier is de

boodschap dat zolang die onzekerheid bestaat, de techniek in kwestie niet moet worden ingevoerd. Hoewel we geen expliciete verwijzingen naar het voorzorgprincipe zijn tegengekomen, is de redenering achter deze benadering terug te vinden in het Nederlandse moratorium op varianten van ICSI. Dit betrof langs microchirurgische weg uit de epididymis (MESA) of testes (TESE) verkregen zaadcellen. Het moratorium werd in 1996 ingesteld door de beroepsgroep na publicaties over mogelijke risico's van het gebruik van in genetisch opzicht onvoldoende uitgerijpte zaadcellen. Op advies van de Gezondheidsraad<sup>3</sup> werd het moratorium door de overheid in regelgeving vastgelegd en daarmee juridisch afgedwongen.<sup>4</sup> Het zou pas kunnen worden opgeheven op basis van de uitkomsten van nader veiligheidsonderzoek, wat uiteindelijk pas in 2012 (voor MESA) en 2014 (voor TESE) definitief is gebeurd. In dit voorbeeld zijn de derde (*action*) en vierde (*command*) dimensie uit het schema van Sandin duidelijk te herkennen, net als in het actuele verbod van de Amerikaanse Food and Drug Agency (FDA) op klinische toepassing van MRT. Maar dit zijn, althans in onze case-studies, uitzonderingen.

Aan het andere uiterste van het spectrum staat het zogenoemde 'innovatieprincipe'. Waar het voorzorgprincipe bij onzekere risico's om maatregelen vraagt (stap van dimensie twee naar drie), zegt het innovatieprincipe dat alleen bekende schadelijkheid (*known harm*) een reden kan zijn om dat te doen.<sup>5</sup> Deze visie nodigt uit tot het op goed geluk introduceren van nieuwe voortplantingstechnieken, maar ook tot de in al onze case-studies gevonden vormen van *indication creep*. Dat wil zeggen dat potentieel riskante technieken, die zijn ontwikkeld voor het beantwoorden van een specifieke hulpvraag, worden ingezet voor geheel andere toepassingen, ook als de effectiviteit daarvan nog onvoldoende vaststaat. Denk aan ICSI voor andere indicaties dan mannelijke subfertiliteit, aan pre-implantatie *screening* van IVF-embryo's op aneuploidie en MRT bij vrouwen die in aanmerking zouden komen voor 'eicelverjonging'. Als het innovatieprincipe groen licht geeft voor innovatie bij onzekerheid, en strenge varianten van het voorzorgprincipe rood licht, dan kunnen zwakkere vormen van voorzorg worden begrepen als pleidooi om te doen wat past bij oranje licht: *proceed with caution*. Het verschil met het innovatieprincipe is dat onzekerheid wel degelijk reden kan zijn voor

maatregelen; het verschil met de strenge variant van voorzorg is dat die maatregelen niet prohibitief hoeven zijn. Het gaat niet om tegenhouden, maar om proportionaliteit: de juiste balans tussen de verwachte voordelen van een nieuwe techniek en de nog onzekere risico's. Om die reden moet behalve naar veiligheid als zodanig, altijd ook gekeken worden naar evidentie voor effectiviteit. Immers, als over daadwerkelijk te behalen voordelen geen robuuste data bestaan, zijn de risico's, belasting en kosten al snel disproportioneel. Deze benadering ligt ook ten grondslag aan de Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk van de Orde van Medisch Specialisten en het Zorginstituut Nederland, die mede door de NVOG is onderschreven.<sup>9</sup>

Bij *proceed with caution* valt in ieder geval te denken aan het zoveel mogelijk verkleinen van de onzekerheid bij het introduceren van nieuwe voortplantingstechnieken. Met het oog daarop zijn onder meer door ESHRE aanbevelingen gedaan die tot nu toe door het internationale veld slechts beperkt in de praktijk worden gebracht. Denk hier bijvoorbeeld aan de ideale keten van

- a) preklinisch onderzoek (cellen-dieren-embryo's),
- b) klinisch onderzoek en
- c) op adequate monitoring gebaseerde langetermijnfollow-up.<sup>7</sup> Een belangrijke open vraag betreft de in deze *setting* te hanteren veiligheidsstandaard: moet medisch geassisteerde voortplanting net zo (on)veilig zijn als natuurlijke voortplanting? Als dat te streng is, wat moet dan het criterium zijn?

## Conclusie

Onze case-studies laten zien dat van een systematisch beleid gericht op de verantwoorde omgang met onzekere risico's tot nu toe onvoldoende sprake is geweest. Relevante aanbevelingen van onder meer ESHRE (dimensie drie) worden als vrijblijvende suggesties opgevat eerder dan als articulatie van een gedeelde professionele verantwoordelijkheid (dimensie vier). Dat is misschien geen probleem vanuit het commerciële perspectief van een groot deel van het internationale veld, maar wel voor wie de voortplantingsgeneeskunde wil blijven zien als een bijzondere morele praktijk, waarin hulpverleners mede zijn aan te spreken op hun rol in het tot stand komen van nieuwe mensenlevens. Overheden kunnen hier een belangrijke rol spelen door wettelijke kaders te formuleren waarbinnen de beroepsgroep haar verantwoordelijkheid op een niet-vrijblijvende manier gestalte kan geven.

## Referenties

1. Brison DR, Roberts SA, Kimber SJ. *How should we assess the safety of IVF technologies?* *Reprod Biomed Online* 2013;27:710-721.
2. Dondorp W, de Wert G. *Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities.* *Hum Reprod* 2011;26: 1604-1608.
3. Gezondheidsraad. *Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. ICSI.* Den Haag: Gezondheidsraad;1996: publicatie nr 1996/06.
4. Gezondheidsraad. *Voorzorg met rede.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/18.
5. Read R, O'Riordan T. *The precautionary principle under fire.* *Environment: Science and Policy for Sustainable Development* 2017; 59: 4-15.
6. Harper J, Magli MC, Lundin K, Barratt CL, Brison D. *When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory?* *Hum Reprod* 2012;27: 303-313.
7. Pennings G, de Wert G, Shenfield F, Cohen J, Tarlatzis B, Devroey P. *ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction.* *Hum Reprod* 2007;22:2585-2588.
8. Sandin P. *Dimensions of the precautionary principle.* *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* 1999; 5: 889-907.
9. Zorginstituut Nederland. *Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk van de Orde van Medisch Specialisten (OMS) en het Zorginstituut Nederland, met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.* ZiN, 2014 URL: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Leidraad-Nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk-1.0-20-11-2014.pdf>
10. Jans V, Dondorp W, Mastenbroek S, Mertes H, Pennings G, Smeets H, De Wert G. *Between innovation and precaution. How did off-spring safety considerations play a role in strategies of introducing new reproductive techniques?* *Hum Reprod Open*, 2020; doi:10.1093/hropen/hoaa003.

## Oorspronkelijke publicatie

Dit artikel is de presentatie door eerste auteur op de *Annual Meeting* van ESHRE in Wenen 2019. Het paper is inmiddels gepubliceerd.<sup>10</sup> Zie aldaar voor verdere literatuurverwijzingen.

## Financiering

Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO), projectnummer 150042 (Consortium Science & Ethics of stem cell derived Gametes; SEGa).

## Eerste auteur

Verna Jans is promovenda 'Responsible Innovation in Medically Assisted Reproduction'. SEGa consortium (Gent, Brussel, Maastricht): Science & Ethics of stem cell derived Gametes.

## Contact

Verna Jans [v.jans@maastrichtuniversity.nl](mailto:v.jans@maastrichtuniversity.nl)

## Verklaring belangenverstreming

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

Internationaal standpunt

# Invriezen eierstokweefsel bij meisjes met syndroom van Turner: wel of niet?

drs. M.J. Schleedoorn *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Turner expertisecentrum, Radboudumc, Nijmegen*

dr. K. Fleischer *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Turner expertisecentrum, Radboudumc, Nijmegen*

dr. R. Peek *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Turner expertisecentrum, Radboudumc, Nijmegen*

prof. dr. D.D.M. Braat *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Turner expertisecentrum, Radboudumc, Nijmegen*

dr. A.A.E.M. van der Velden *Kinderendocrinologie, Turner expertisecentrum, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen*

**Het invriezen van eierstokweefsel is al sinds 2004 een optie om de vruchtbaarheid te sparen van meisjes en jonge vrouwen die een verhoogd risico lopen op het vroegtijdig verliezen van hun ovariële reserve ten gevolge van een medische ingreep of behandeling.<sup>1-4</sup> Inmiddels heeft deze techniek wereldwijd meer dan 130 levend geboren kinderen voortgebracht en wordt derhalve niet meer als experimenteel beschouwd.<sup>4-8</sup> Een logische vervolgstap zou zijn om ook andere patiënten met hoog risico op premature, ovariële insufficiëntie in aanmerking te laten komen voor deze behandeloptie, zij het als experimentele vruchtbaarheidssparende behandeling totdat ook hier gezonde, levend geboren kinderen uit zijn voortgekomen.**

Een van de meest voorkomende aandoeningen die gepaard gaat met een vroegtijdige depletie van de ovariële reserve is het syndroom van Turner (TS).<sup>9</sup> Omdat de afbraak van de ovariële reserve al in utero begint<sup>10,11</sup>, zijn de meeste meisjes met TS al op kinderleeftijd onvruchtbaar. Ongeveer 10-15% van de meisjes heeft voldoende ovariële reserve om één of meer spontane menstruatiecycli door te maken<sup>12-14</sup>, en slechts 2,0-7,6% zal later spontaan zwanger kunnen worden.<sup>15-19</sup> Echter voor meer dan 90% van de meisjes in de adolescentie levensfase is fertiliteitspreservatie door middel van het invriezen van eicellen niet meer mogelijk. Juist om die reden lijkt het invriezen van eierstokweefsel op kinderleeftijd een alternatief.<sup>20</sup> Het is vooralsnog onbekend of deze techniek ook voor vrouwen met TS zal leiden tot gezonde, levend geboren kinderen.

Bovendien gaat het TS ook gepaard met een verhoogd miskraamrisico<sup>17</sup> en er is een hoger risico van foetale en maternale complicaties tijdens de zwangerschap.<sup>9,21,22</sup> Daarnaast is het verkrijgen van eierstokweefsel alleen mogelijk door middel van een laparoscopie, die dan in een experimentele setting bij jonge kinderen moet worden uitgevoerd. Hierbij bestaat een kans op complicaties gerelateerd aan de ingreep<sup>23,24</sup> maar ook een kans op het creëren van valse hoop. Dit maakt het voor veel zorgprofessionals een controversieel vraagstuk.<sup>25</sup>

Het is de vraag of jonge meisjes met TS de mogelijke voordelen kunnen afwegen tegen de eventuele nadelen en in staat zijn om een weloverwogen besluit te nemen. Toch dringen wereldwijd steeds meer ouders, patiënten en patiëntverenigingen aan om te exploreren of het invriezen van eierstok-

weefsel voor (sommige) meisjes met TS een reële optie is.<sup>26,27</sup> Om die reden besloten wij samen met de patiëntenvereniging Turnercontact Nederland een internationaal delphi-onderzoek op te zetten. Een *expert panel* met patiëntvertegenwoordigers, ethici en medische professionals van verschillende disciplines werd gevraagd om systematisch alle ethische aspecten en de mogelijke voor- en nadelen van het invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met TS in kaart te brengen. Het doel van deze studie was het innemen van een internationaal standpunt met betrekking tot het wel of niet invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met TS.

## Methode

Een panel bestaande uit 55 vooraanstaande experts (zie dankwoord) uit zestien verschillende landen (tabel 1), boog zich over deze kwestie. Zij participeerden in een delphi-onderzoek van drie rondes dat plaatsvond van februari t/m december 2018. Het panel bestond uit twaalf gynaecologen met specialisatie op het gebied van vruchtbaarheidsproblematiek en fertiliteitspreservatie, dertien kinderendocrinologen met aandachtsgebied TS, tien medisch ethici en twintig patiëntvertegenwoordigers. In de eerste twee rondes werd

**Tabel 1: Leden van het TurnerFertility Expert Panel, per land**

	(Kinder) endocrinologen	Medisch-ethici	Gynaecologen	Patiëntvertegenwoordigers	Tot.
België	2	3		1	6
Wit-Rusland	1				1
Chili		1			1
Duitsland			2		2
Denemarken	1				1
Estland				1	1
Finland				2	2
Frankrijk	1		1		2
Ierland				1	1
Italië	1		1		2
Nederland	2	6	2	5	15
Noorwegen				5	5
Polen	1				1
Zweden	2		1		3
Verenigd Koninkrijk	1		3	1	5
Verenigde Staten	1		2	4	7
Totaal	13	10	12	20	55

Tabel 2: De acht hoofdargumenten

	Delphi-ronde	Mediaan totaal	Mediaan (kinder) endocrinologen	Mediaan medisch-ethici	Mediaan gynaecologen	Median patientver- tegenwoordigers	Panel discordantie	Top 5 score	Selectie percentage
<b>Thema 1: Goed doen</b>									
1. Onvruchtbaarheid bij vrouwen met TS leidt tot psychische schade.	1	8	8	8	8	7,5	2,2%	46	-
2. Vrouwen met TS geven aan dat onvruchtbaarheid hun grootste zorg is.	1	8	8	8	7	8	4,3%	65	-
3. Er zijn alternatieve opties om een kinderwens na te streven naast het krijgen van een genetisch eigen kind.	2	8	7,5	7	8	7,5	4,9%	-	30,5%
<b>Thema 2: Autonomie</b>									
4. Meisjes met het syndroom van Turner moeten actief betrokken worden bij de informatieverstrekking en besluitvorming, ongeacht hun leeftijd.	1	8	8	8	8	7,5	4,3%	38	-
<b>Thema 3: Geen schade berokkenen</b>									
5. Zwangere vrouwen met TS hebben meer kans op maternale complicaties	1	8	8	7	9	8	6,5%	52	-
6. Zwangerschappen bij vrouwen met TS en cardiale comorbiditeit hebben een verhoogde kans op cardiale complicaties en mortaliteit.	1	8	8	6	8	8	6,5%	60	-
<b>Thema 4: Rechtvaardigheid</b>									
7. Alle vrouwen met een verhoogd risico op het vroegtijdig verliezen van hun ovariële reserve zouden gelijke toegang moeten hebben tot vruchtbaarheidssparende behandelingen.	1	8	8	8	9	8	6,5%	70	-
<b>5: Extra argument</b>									
8. Ieder meisje met TS dat een vruchtbaarheidssparende behandeling overweegt, dient psychologisch en cardiologisch gescreend en vervolgens besproken te worden in een multidisciplinair team.	2	8	8	7	9	7,5	7,3%	-	44,4%

het panel gevraagd om een selectie te maken van argumenten die het zwaarst zouden moeten wegen bij de besluitvorming of het invriezen van eierstokweefsel wel of niet moet worden aangeboden aan meisjes met TS. De argumenten waren onderverdeeld over de vier ethische domeinen: goed doen, autonomie, geen schade berokkenen en rechtvaardigheid. De selectie van deze zogeheten hoofdargumenten was gebaseerd op vooraf gestelde strikte inclusiecriteria. Deze criteria waren een mediaan van 8 of hoger én een panel discordantie van 25% of lager én een top-5-score van 35 punten of hoger in de eerste ronde óf een 30% selectiescore in de tweede ronde. Vervolgens werd het panel gevraagd om anoniem een stelling in te nemen (ronde 3).

## Resultaten

De responspercentages voor de selectierondes waren respectievelijk 84% (ronde 1) en 75% (ronde 2). Onvoldoende tijd werd als hoofdreden genoemd voor het niet responderen. Het toch onvoldoende betrokken zijn bij het onderwerp, belangenverstremgeling en softwareproblemen werden ook genoemd als reden om niet deel te nemen. Er werden acht hoofdargumenten genoemd die het zwaarst zouden moeten wegen bij de beslissing. De acht geselecteerde hoofdargumenten zijn weergegeven in tabel 2. Op basis van deze hoofdargumenten, was de meerderheid van het expertpanel (96%) van mening dat het invriezen van eierstokweefsel mag worden aangeboden aan meisjes met TS, maar alleen onder strikte voorwaarden. Zij opperden een veilige en gecontroleerde onderzoekssetting, met aandacht voor eerlijke en volledige counseling en gedegen *informed consent* procedures. De overige deelnemers (4%) maakten geen bezwaar. Hiermee lijkt dus internationale consensus te zijn bereikt.

## Discussie

Dit internationale standpunt is de eerste stap in de wereldwijde acceptatie en implementatie van het invriezen van eierstokweefsel bij meisjes met TS. De volgende stap is het opzetten van een longitudinaal onderzoek waarbij de effectiviteit van deze manier van fertiliteitspreservatie bij meisjes met TS wordt geanalyseerd. Bij voorkeur dienen alle uitkomsten gerapporteerd te worden in een internationaal register. Hierbij dient ook aandacht te zijn voor eventuele prognostische factoren, zowel voor de aanwezigheid van eicellen in het eierstokweefsel, als ook het wel of niet optreden van een toekomstige zwangerschap na autotransplantatie. Zolang dit nog niet bekend is, heeft het niet de voorkeur om het invriezen van eierstokweefsel als routinezorg aan te bieden aan meisjes met TS.

## Referenties

1. Oncoline. 2016; Available from: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
2. Netherlands Network of Fertility Preservation (NNF). 2016.
3. Jensen, A.K. *et al.* Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human Reprod.*, 2015.
4. Ven, H. van der *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): p. 2031-41.
5. Donnez, J. *et al.* Ovarian cortex transplantation: time to move on; from experimental studies to open clinical application. *Fertility and Sterility*, 2015. 104(5): p. 1097-1098.
6. Jensen, A.K. *et al.* Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human Reprod.*, 2015.
7. Jadoul, P. *et al.* Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017. 32(5): p. 1046-1054.
8. Shenfield, F. *et al.* Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *Human Reproduction Open*, 2017. 2017(1).



9. Gravholt, C.H. *et al.* On behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.* European Journal of Endocrinology, 2017. 177(3): p. G1-G70.
10. Weiss, L., *Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome.* J Med Genet, 1971. 8(4): p. 540-4.
11. Reynaud, K. *et al.* Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. Fertility and Sterility, 2004. 81(4): p. 1112-1119.
12. Pasquino, A.M. *et al.* Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(6): p. 1810-3.
13. Tanaka, T. *et al.* Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. Clin Pediatr Endocrinol, 2015. 24(4): p. 167-73.
14. da Silva Negreiros Liza, P., R. Bolina Eduardo, M. Guimarães Marília, *Pubertal development profile in patients with Turner syndrome* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2014. p. 845.
15. Hadnott, T.N. *et al.* Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. Fertil Steril, 2011. 95(7): p. 2251-6.
16. Bryman, I. *et al.* Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. Fertil Steril, 2011. 95(8): p. 2507-10.
17. Bernard, V. *et al.* Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Human Reproduction, 2016. 31(4): p. 782-788.
18. Birkebaek, N.H. *et al.* Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. Clin. Gen., 2002. 61(1): p. 35-39.
19. Hovatta, O., *Pregnancies in women with Turner's syndrome.* Ann Med, 1999. 31(2): p. 106-10.
20. Grynberg, M. *et al.* Fertility preservation in Turner syndrome. Fertil Steril, 2016. 105(1): p. 13-9.
21. Hewitt, J.K. *et al.* Fertility in Turner syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 79(5): p. 606-14.
22. van Hagen, I.M. *et al.* Wish to conceive and concerns to develop cardiovascular complications during pregnancy in patients with Turner syndrome. J Psychosom Obst Gynae, 2017. 38(1): p. 45-52.
23. Jansen, F.W. *et al.* Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. Br J Obst Gynae, 1997. 104(5):p.595-600.
24. Bjelland, E.K. *et al.* Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). Hum Reprod, 2014. 29(4): p. 835-41.
25. Borini, A. and G. Coticchio, *Oocyte quantity and quality are crucial for a perspective of fertility preservation in women with Turner syndrome.* Fertility and Sterility, 2019. 111(3): p. 461-462.
26. Borgstrom, B. *et al.* Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(1): p. 74-80.
27. Di Pietro, M.L. *et al.* Cryopreservation of ovarian tissue in pediatrics: what is the child's best interest? J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. 25(10): p. 2145-8.

#### Met dank aan

**drs. B.H. Mulder, dr. C.C.M. Beerendonk en dr. W.L.D.M. Nelen** allen Centrum voor voortplantingsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen en **prof. dr. E. van Leeuwen** Medische Ethiek, Radboudumc, Nijmegen  
 Het TurnerFertility expert panel: prof. dr. Richard Anderson, dr. Natallia Akulevich, prof. dr. Carmen Astete, prof. dr. Philippe F. Backeljauw, prof. dr. Adam Balen, prof. dr. Inez D. de Beaufort, prof. dr. Theo A. Boer, dr. Birgit Borgstrom, Prof. dr. Pascal Borry, prof. dr. Annelien L. Bredenoord, dr. Eline M. Bunnik, prof. dr. Ralf Dittrich, dr. Marie-Madeleine Dolmans, dr. Lise Duranteau, dr. Courtney Finlayson, dr. Elisa B. Garcia, dr. Aneta Gawlik, prof. dr. Claus H. Gravholt, prof. dr. John W. Gregory, dr. Solange Grunenwald, dr. Michelle Habets, dr. Sabine Hannema, prof. dr. Outi Hovatta, prof. dr. Nils B. Lambalk, drs. Leoni Louwé, prof. dr. Laura Mazzanti, dr. Anna Nordenström, prof. dr. Kutluk Oktay, prof. dr. Guido Pennings, prof. dr. Eleonora Porcu, prof. dr. Veerle Provoost, dr. Katharina Rall, dr. Theo C.J. Sas, dr. Françoise Shenfield, dr. Teresa K. Woodruff, en alle twintig patiëntvertegenwoordigers.

#### Summary

Due to an early depletion of the ovarian reserve, most females with Turner Syndrome (TS) are confronted with infertility before reaching adulthood. Possibly, young girls with TS might benefit from ovarian tissue cryopreservation (OTC). OTC is a valid option for preserving the fertility of young females at risk of iatrogenic primary ovarian insufficiency (POI). However, before offering OTC as an experimental fertility preservation option to young females with TS, medical and ethical aspects need to be explored first. A three-round ethical Delphi study was conducted to system-

atically discuss whether the expected benefits exceed the expected negative consequences of OTC in young females with TS. An international panel of 53 leading experts in the field, including 12 gynaecologists, 13 (paediatric) endocrinologists, 10 medical ethicists, and 20 patient representatives participated in this study. The aim of this study was to form an international standpoint based on selected key statements. After the selection and approval of eight key statements, the expert panel stated that OTC should be offered to young females with TS, but under strict conditions only. This international standpoint is the first step in the global acceptance and implementation of OTC in females with TS.

#### Key words

Turner Syndrome, Fertility preservation, Ovarian tissue cryopreservation, Delphi study, International statement

#### Oorspronkelijke publicatie

Schleedoorn MJ, Mulder BH, Braat DDM, Beerendonk CCM, Peek R, Nelen WLDM, Leeuwen E van, Van der Velden AAEM, Fleischer K, on behalf of the TurnerFertility expert panel. *International consensus: Ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients. Outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries.* Hum Reprod. 2020. Accepted for publication, status: ahead of print (HUMREP-19-0930)

#### Contact

**Myra Schleedoorn** myra.schleedoorn@radboudumc.nl

#### Verklaring belangenversterengeling

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

Cohortstudie

# Septumresectie bij vrouwen met uterus septus

drs. J.F.W. Rikken

dr. M. van Wely

prof. dr. F. van der Veen

prof. dr. M. Goddijn

Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC

Een uterus septus is de meest voorkomende congenitale uterus anomalie.<sup>1</sup> Vrouwen met een uterus septus hebben een hogere kans op subfertiliteit, miskramen, vroeggeboorte en foetale liggingsafwijkingen ante partum.<sup>2</sup> Hysteroscopische septumresectie was lang de eerste keuze van behandeling om de zwangerschapskansen van vrouwen met een uterus septus te vergroten.<sup>3</sup> Maar het bewijs voor deze procedure is gebaseerd op observationele studies waarin vrouwen een septumresectie hebben ondergaan, en op niet-gerandomiseerde vergelijkende studies waarin vrouwen konden kiezen tussen operatie of expectatief beleid. Gebaseerd op deze lage kwaliteit studies (bewijskracht niveau graad-C) hebben richtlijnen verschillende aanbevelingen. De ASRM-richtlijn 'septate uterus' adviseert een operatie<sup>4</sup>. De NICE-, RCOG- en ESHRE-richtlijnen 'recurrent pregnancy loss' adviseren dit niet en stellen duidelijk stellen dat meer onderzoek noodzakelijk is.<sup>5-7</sup>

Gezien deze onduidelijkheid in de literatuur, hebben wij de effectiviteit van septumresectie onderzocht in een internationaal multicenter cohortstudie van vrouwen met een uterus septus en actieve kinderwens, die septumresectie hebben ondergaan of expectatief beleid. We hebben hierbij gecorrigeerd voor alle belangrijke variabelen.

## Methode

Voor deze internationale multicenter cohortstudie zijn vrouwen allereerst retrospectief via patiëntdossiers geïncludeerd in achttien centra in Nederland, twee centra in de Verenigde Staten en één centrum in het Verenigd Koninkrijk. Daarnaast zijn in Nederland vrouwen die niet wilden deelnemen aan de TRUST RCT (NTR 1676, septumresectie versus expectatief beleid) prospectief geïncludeerd.

Vrouwen met een uterus septus en kinderwens werden geïncludeerd, indien sprake was van subfertiliteit, miskramen of vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, en tevens indien vastgesteld tijdens een gynaecologisch onderzoek, zwangerschapsecho of een sectio caesarea.

Subfertiliteit was gedefinieerd als een uitblijvende zwangerschap voor tenminste twaalf maanden, een conceptie was gedefinieerd als een positieve zwangerschapstest, door-

gaande zwangerschap als een vitale intra-uteriene zwangerschap van minstens twaalf weken bevestigd op een echo, een miskraam als een spontaan einde van de zwangerschap voor 24 weken amenorroeduur, en herhaalde miskraam als twee of meer miskramen voor 24 weken amenorroeduur, vroeggeboorte bij geboorte voor 37 weken en liggingsafwijkingen als een andere ligging dan hoofdligging van de foetus à terme. De uterus septus was gedefinieerd door de behandelend arts, gebaseerd op het leidende classificatiesysteem op dat moment. Het septum werd vastgesteld middels een hysterosalpingografie (HSG), 3D-echo, MRI, saline of *gel infused sonohysterografie* (SIS of GIS) of een hysteroscopie gecombineerd met laparoscopie.

Het moment van diagnose van de uterus septus hebben we 'tijdstip 0' genoemd. Alle zwangerschappen voorafgaand aan de diagnose zijn beschouwd als obstetrische voorgeschiedenis, alle zwangerschappen daarna als *follow-up*. Als de uterus septus tijdens de zwangerschap werd vastgesteld, hebben we die zwangerschap als voorgeschiedenis meegenomen en alle zwangerschappen daarna als *follow-up*.

De primaire uitkomstmaat was levend geboren kind, gedefinieerd als de geboorte van een levend kind vanaf een amenorroeduur van 24 weken. Secundaire uitkomstmaten waren doorgaande zwangerschap, miskraam, vroeggeboorte en liggingsafwijkingen.

We hebben alle uitkomsten gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, roken, etniciteit, land van herkomst, classificatie, diagnostiek, subfertiliteit, miskraam, vroeggeboorte en eerder levend geboren kind.

## Resultaten

We hebben 257 vrouwen meegenomen in de analyse, waarvan 20 vrouwen prospectief zijn geïncludeerd en 237 vrouwen retrospectief. 156 vrouwen ondergingen een septumresectie en bij 106 vrouwen was het beleid expectatief. Vrouwen die een septumresectie ondergingen hadden vaker subfertiliteit (n=54 versus n=21) en minder vaak een eerdere levendgeborene (n=25 (16,6%) versus n=39 (36,8%), p<0,001), vergeleken met vrouwen met expectatief beleid. Van de 151 vrouwen die septumresectie ondergingen, hadden 128 (84,8%) een complete septumresectie. Zeven vrouwen

**Tabel 1. Zwangerschapsuitkomsten per vrouw**

	Septumresectie (n=151) n (%)	Afwachtend beleid (n=106) n (%)	OR/HR (95% CI)
Conceptie	108 (72,2)	90 (84,9)	HR 0,74 (0,53-1,02)
Levend geboren kind	80 (53,0)	76 (71,7)	HR 0,71 (0,49-1,02)
Doorgaande zwangerschap	89 (58,9)	80 (75,5)	HR 0,74 (0,52-1,06)
Miskraam (% conceptie)	51 (46,8)	31 (34,4)	OR 1,58 (0,81-3,09)
Vroeggeboorte (% doorgaande zwangerschap)	26 (29,2)	13 (16,7)	OR 1,26 (0,52-3,04)
Liggingsafwijkingen (% doorgaande zwangerschap)	17 (19,1)	27 (34,6)	OR 0,56 (0,24-1,33)

OR = odds ratio, HR = hazard ratio, CI = confidence interval = betrouwbaarheidsinterval. Alle uitkomsten zijn gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, roken, etniciteit, land van herkomst, classificatie, diagnostische procedure, subfertiliteit, miskraam, vroeggeboorte en eerder levend geboren kind.

hadden een complicatie: drie keer een uterusperforatie, één keer werd de maximale hoeveelheid intravasatie bereikt en drie vrouwen hadden meer bloedverlies dan acceptabel werd beschouwd. Bij 72 vrouwen (47,7%) vond een controlehysteroscopie plaats en bij 16 van deze vrouwen (10,6%) was een tweede septumresectie noodzakelijk.

80 van de 151 vrouwen die septumresectie ondergingen (53%) bevielen van tenminste één levendgeborene, vergeleken met 76 van de 106 vrouwen met een expectatief beleid (71,7%) (HR 0,71 (95% CI 0,49 – 1,1,02) (tabel 1). Er waren ook geen significante verschillen in aantal doorgaande zwangerschappen, miskramen, vroeggeboortes of foetale liggingsafwijking van vrouwen die een septumresectie ondergingen versus vrouwen met expectatief beleid.

Er waren geen significante verschillen in cumulatief levendgeborenen tussen vrouwen die wel of geen septumresectie ondergingen.

## Discussie

Méer dan de helft van de geïncludeerde vrouwen met een uterus septus beviel van een levend geboren kind. Septumresectie leidde niet tot betere zwangerschapsuitkomsten dan expectatief beleid.

Deze resultaten zijn in contrast met bestaande literatuur.<sup>8-14</sup> Geen van deze eerder gepubliceerde studies heeft gecorrigeerd voor mogelijke *confounders*. Een gerandomiseerde studie levert uiteraard het hoogste bewijskrachtniveau van de effectiviteit van septumresectie in vergelijking met expectatief beleid. We hebben in deze studie gecorrigeerd voor de meest belangrijke patiëntkarakteristieken, maar de resultaten zouden nog steeds beïnvloed kunnen zijn door selectiebias.

Onze uitkomsten laten zien dat uitkomsten van een gerandomiseerde studie dringend nodig zijn. De *follow-up* van zo'n RCT-studie worden later dit jaar verwacht (TRUST RCT, NTR 1676). In afwachting hiervan, adviseren wij om patiënten goed voor te lichten en geen septumresectie uit te voeren buiten studieverband.

## Publicatie

De publicatie van deze studie is te vinden via:

Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Kuchenbecker W, Jansen FW, van der Steeg JW, Janssen CWJ, Kapiteijn CJ, Schols WA, Torrenga B, Torrance HL, Verhoeve HR, Huirne JAF, Hoek A, Nieboer TE, van Rooij IA, Clark TJ, Robinson L, Stephenson MD, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Human Reprod.* 2020, Apr. 30. pii: dez284, doi:10.1093/humrep/dex284. [Epub ahead of print].

## Referenties

- Chen YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. *The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review.* *Human reproduction update* 2011; 17(6): 761-71.
- Chen YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. *Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review.* *Ultrasound in obstetrics & gynecology: official journal of the ISUOG* 2011; 38(4): 371-82.
- Valle RF, Ekpo GE. *Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis.* *Journal of minimally invasive gynecology* 2013; 20(1): 22-42.
- ASRM. *Uterine septum: a guideline.* *Fertility and sterility* 2016; 106(3): 530-40.
- NICE. *Guideline: Hysteroscopic metroplasty of a uterine septum for primary infertility.* 2015: 1-8.
- RCOG. *Guideline: The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage.* 2011:1-18.
- ESHRE. *Guideline Recurrent Pregnancy Loss.* 2017: 1-153.
- Homer HA, Li TC, Cooke ID. *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome.* *Fertil. and steril.* 2000; 73(1): 1-14.
- Maneschi F, Parlato M, Incandela S, Maneschi M. *Reproductive performance in women with complete septate uteri.* *The Journal of reproductive medicine* 1991; 36(10): 741-4.
- Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. *Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion.* *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2004; 11(2): 240-4.
- Lin K, Zhu X, Xu H, Liang Z, Zhang X. *Reproductive outcome following resectoscope metroplasty in women having a complete uterine septum with double cervix and vagina.* *International journal of gynaecology and obstetrics: official organ of the IFGO* 2009; 105(1): 25-8.
- Pang LH, Li MJ, Li M, Xu H, Wei ZL. *Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome.* *International journal of gynaecology and obstetrics: official organ of the IFGO* 2011; 115(3): 260-3.
- Tonguc EA, Var T, Batioglu S. *Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility.* *International journal of gynaecology and obstetrics: official organ of the IFGO* 2011; 113(2): 128-30.
- Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, et al. *Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies?* *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the IOG* 2015; 35(2): 155-8.

## Contact

J.F.W. Rikken [j.f.rikken@amsterdamumc.nl](mailto:j.f.rikken@amsterdamumc.nl)

## Verklaring belangenverstrengeling

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

# RCT in zes IVF-centra: verbeteren voeding en leefstijl van paren voor IVF/ICSI

## 'Slimmer Zwanger': eerste effectieve mHealth-coachingprogramma

drs. E.C. Oostingh

dr. M.P.H. Koster

prof. dr. J.S.E. Laven

prof. dr. R.P.M. Steegers-Theunissen

Allen Erasmus MC Rotterdam

Ongezonde voeding en leefstijl zijn nog steeds veelvoorkomende risicofactoren voor de meest voorkomende ziekten, zwangerschapscomplicaties, maar ook voor subfertiliteit, waar wereldwijd naar schatting 49 miljoen paren mee te maken hebben.<sup>1-3</sup> Tegenwoordig bereiken we met voortplantingstechnieken zoals in-vitrofertilisatie (IVF) al dan niet in combinatie met intracytoplasmatisch sperma-injectie (ICSI) behandelingen een acceptabel cumulatief aantal doorgaande zwangerschappen per cyclus van ongeveer 25%.<sup>4,5</sup> Echter, deze percentages zullen zeer waarschijnlijk stijgen door het verbeteren van ongezonde voedings- en leefstijlgewoonten.<sup>6</sup> Echter, veel paren met een actieve kinderwens, alsook zorgprofessionals, zijn zich vaak niet bewust van de invloed van voeding en leefstijl op de voortplanting. Het creëren van meer bewustzijn middels het verspreiden van informatie en het motiveren van deze paren om hun ongezonde gedrag te verbeteren, is uitdagend.<sup>7</sup>

Een moderne en mogelijk effectieve manier om gedragsverandering te ondersteunen is door middel van de mobiele telefoon (mHealth).<sup>8</sup> Omdat bestaande mHealth-interventies in de gezondheidszorg met name gericht zijn op gewichtsreductie of op het monitoren van glucose, hebben wij het online-coachingprogramma 'Slimmer Zwanger' ontwikkeld.<sup>9,10</sup> Na een grote survey die is uitgevoerd in de regio Rotterdam hebben wij met een multicenter gerandomiseerde studie (RCT) de effectiviteit van 'Slimmer Zwanger' onderzocht op het verbeteren van ongezonde voeding en leefstijl gewoonten van paren die een IVF/ICSI-behandeling ondergaan.<sup>10</sup>

### Methode

Deze multicenter, eenzijdig geblindeerde, gerandomiseerde studie is uitgevoerd in zes ziekenhuizen in Nederland (Erasmus MC Rotterdam, LUMC, AMC Amsterdam, UMC Utrecht, UMC Groningen, Reinier de Graaf Delft). Alle paren die een indicatie hadden om een IVF/ICSI-behandeling te ondergaan, werden uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Deelnemers werden per centrum gerandomiseerd voor de interventie dan wel de controlegroep.

Bij de start van het 24 weken durende Slimmer-Zwangerprogramma vulden alle deelnemers een korte vragenlijst in zodat de (on)gezonde voeding en leefstijlgewoonten konden

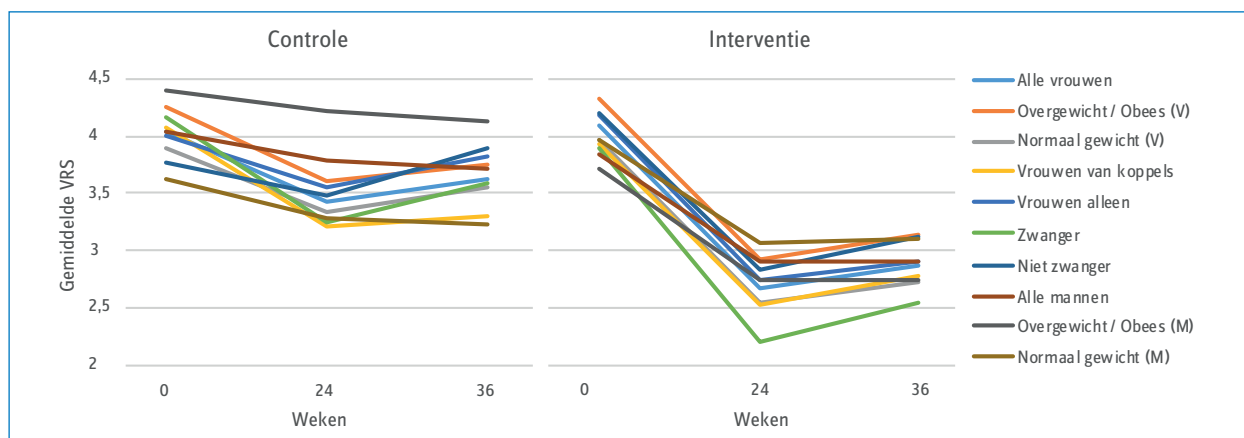
worden bepaald waarmee vervolgens een risicoscore werd berekend. Deelnemers in de interventiegroep kregen coaching toegespitst op hun persoonlijke ongezonde gewoonten, door middel van drie e-mails per week met daarin tips, weetjes, seizoensgebonden recepten en feedback over hun eventuele verbetering. Deelnemers in de controlegroep ontvingen slechts één e-mail per week en kregen geen feedback over hun eventuele persoonlijke verbetering. De mate van ongezonde voeding en leefstijlgewoonten werd bepaald middels een voedingsrisicoscore (VRS) van de inname van groente, fruit en het gebruik van foliumzuur, en een leefstijlrisicoscore (LRS) van roken en alcoholgebruik, waarbij een hogere score meer ongezonde gewoonten betekent. De primaire uitkomstmaat was de verbetering van ongezonde voedings- en leefstijlgewoonten, gebaseerd op een afname van de VRS en LRS na 24 weken. Secundaire en tertiaire uitkomstmaten waren onder meer het percentage deelnemers dat het programma volledig doorliep, het verschil in effectiviteit wanneer een vrouw alleen deelnam of met haar partner, de invloed van BMI op de effectiviteit, de effectiviteit twaalf weken na het einde van het coachingprogramma en het cumulatief aantal zwangerschappen.

De uitkomsten zijn geanalyseerd op basis van *intention-to-treat* en de *last-observation-carried-forward* methode.

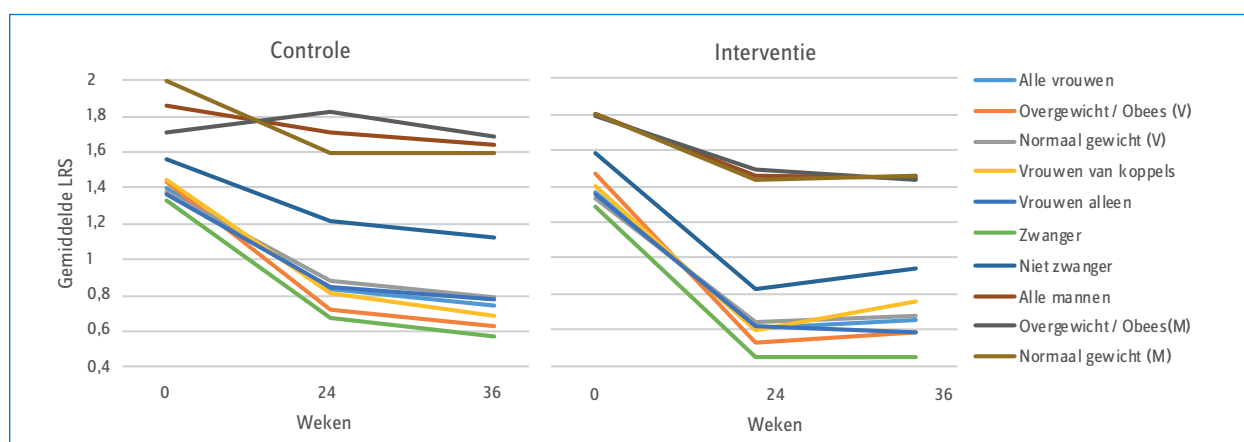
### Resultaten

Wij includeerden 848 deelnemers tussen juli 2014 en maart 2017. De basiskarakteristieken van de interventiegroep en de controlegroep verschilden niet. Het percentage vrouwen dat het programma compleet heeft doorlopen was 74,8% (68,5% in de interventiegroep en 80,8% in de controlegroep,  $p < 0,001$ ). Bij de mannen was dit percentage 79,9% (73,6% in de interventiegroep en 84,5% in de controlegroep,  $p = 0,045$ ). Bij de start van het programma had de meerderheid van de deelnemers een of meerdere ongezonde voeding en leefstijl gewoonten. Er was sprake van een gemiddeld inadequate inname van groente bij 73% van alle deelnemers, inadequate inname van fruit bij 55%, 2,5% van de vrouwen gebruikten geen foliumzuur, 7% van de vrouwen en 15% van de mannen rookten en alcoholgebruik was aanwezig bij 37% van de vrouwen en 70% van de mannen.

Uit de analyses bleek dat zowel deelnemers in de interventiegroep als in de controlegroep hun ongezonde gedrag



Figuur 1. Gemiddelde voedingsrisicoscore VRS. (Aangepast met toestemming van 'Fertility & Sterility'.)



Figuur 2. Gemiddelde leefstijlrisicoscore LRS. (Aangepast met toestemming van 'Fertility & Sterility'.)

hadden verbeterd, maar de verbetering was significant groter in de interventiegroep ( $\beta=0,779$ , 95%CI 0,456 - 1,090 voor vrouwen en  $\beta=0,826$ , 95%CI 0,416 - 1,284 voor mannen). Twaalf weken na het einde van het programma was er nog steeds een verbetering ten opzichte van de score bij aanvang voor zowel de interventie- als de controlegroep.

Er werd geen verschil in afname van de VRS (figuur 1) en LRS (figuur 2) gevonden als een vrouw alleen deelnam aan het programma of samen met haar partner. De invloed van de BMI op de afname van de VRS en LRS was alleen zichtbaar bij mannen met overgewicht: zij lieten een significant grotere verbetering zien in de inname van fruit ten opzichte van mannen met een normaal gewicht (interactiecoëfficiënt 0,745, 95% CI 0,167-1,312).

Er zat nauwelijks verschil tussen de groepen in het percentage vrouwen dat binnen 52 weken na de start van het programma zwanger raakte (62,5% in interventiegroep en 67,3% in controlegroep, OR=0,807, 95% CI 0,574 - 1,134).

## Discussie

In deze studie toonden wij aan dat 'Slimmer Zwanger' een effectief mHealth-coachingprogramma is voor het verbeteren van ongezonde voeding en leefstijlgewoonten van paren die een IVF/ICSI-behandeling ondergaan.

Ondanks dat de studie niet voldoende omvangrijk was voor deze uitkomst, was het opvallend dat er geen significant verschil was in het percentage zwangerschappen tussen de

beide groepen (62,5% in de interventiegroep, 67,3% in de controlegroep). Dit is in tegenstelling tot de hogere zwangerschapskansen in zowel de subfertiele als fertiele populatie zoals werd aangetoond in de eerdere survey met Slimmer Zwanger.<sup>10</sup> Onze verklaring hiervoor is dat het aanbieden van deze vorm van zelfmanagement van gezondheid in beide groepen een stressreductie geeft waarvan het effect mogelijk groter is dan de verbetering van voedings- en leefstijlgewoonten. Het hoge percentage ongezonde voedings- en leefstijlgewoonten bij de start van het programma geeft aan dat hier nog een hoop winst te behalen valt. Middels 'Slimmer Zwanger' willen wij zorgprofessionals aanmoedigen om ongezond preconceptioneel gedrag bespreekbaar te maken bij paren met een kindwens en hen te ondersteunen door het bieden van deze digitale voedings- en leefstijl-zorg. Hiermee wordt bijgedragen aan het verbeteren van preconceptionele zorg, de gezondheid van huidige en toekomstige generaties.

## Contact

drs. E.C. Oostingh [e.oostingh@erasmusmc.nl](mailto:e.oostingh@erasmusmc.nl)

## Verklaring belangenverstrengeling

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



# Grenzen van de fertiliteitszorg

dr. Jesper Smeenk *gynaecoloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis Tilburg*

**De zorgverzekeringsgrenzen van de fertiliteit zijn binnen Nederland helder en op beschikbare evidence gebaseerd. Nederland is echter geen eiland, steeds vaker gaan patiënten landsgrenzen over om behandelingsopties binnen andere (ethische) kaders te ondergaan. Een deel hiervan wordt vergoed, getuige ook de contracten van zorgverzekeraars met buitenlandse klinieken. Grenzen zijn voor patiënten binnen de voortplantingsgeneeskunde dus een relatief begrip.**

Onder de provocatieve titel *Fertiliteitstoerisme* werd op het gynaecologisch congres binnen de Koepel wetenschap gepoogd de huidige situatie binnen de voortplantingsgeneeskunde Nederland in relatie tot de wereld om ons heen te schetsen. Hoewel dit al snel aanleiding geeft tot weinig wetenschappelijke karikaturen, zijn er toch wel een aantal interessante ontwikkelingen om bij stil te staan.

## Europese verschillen

Om een inhoudelijke discussie mogelijk te maken, is het noodzakelijk om verschillen in toegankelijkheid van fertiliteitszorg binnen Europa transparant te maken. De *European IVF Monitoring Consortium* (EIM) van de ESHRE heeft hiertoe een inventarisatie uitgevoerd en verschillen in bijvoorbeeld vergoedingen, wetgeving en registratie tussen Europese landen inzichtelijk gemaakt. Via een interactieve, online beschikbare kaart zijn per 2020 de verschillen nu gemakkelijk te zien (figuur 1).<sup>1</sup>

Al dan niet gepercipieerde verschillen in zorg leiden zeker in de grensregio tot grensoverschrijdende zorgvraag. Binnen de voortplantingsgeneeskunde zijn er verschillende bewegingen zichtbaar. Internationale fertiliteitsnetwerken hebben Nederland ontdekt en patiënten hadden reeds toenemend de mogelijkheden in het buitenland ontdekt. Dagelijks is in de spreekkamer de paradox tussen *evidence based* en *personalised medicine* voelbaar. Dit spanningsveld vormde in de zuidelijke regio de aanleiding om hier vanuit verschillende invalshoeken op 6 februari j.l. (dus toen het nog 'kon') nog eens op in te zoomen.

## Congres Tilburg

De perspectieven van de patiënt, clinicus, embryoloog en ziektekostenverzekeraar kwamen in het kader van de netwerkgeneskunde aan bod, met als uitgangspunt de grensoverschrijdende zorg.

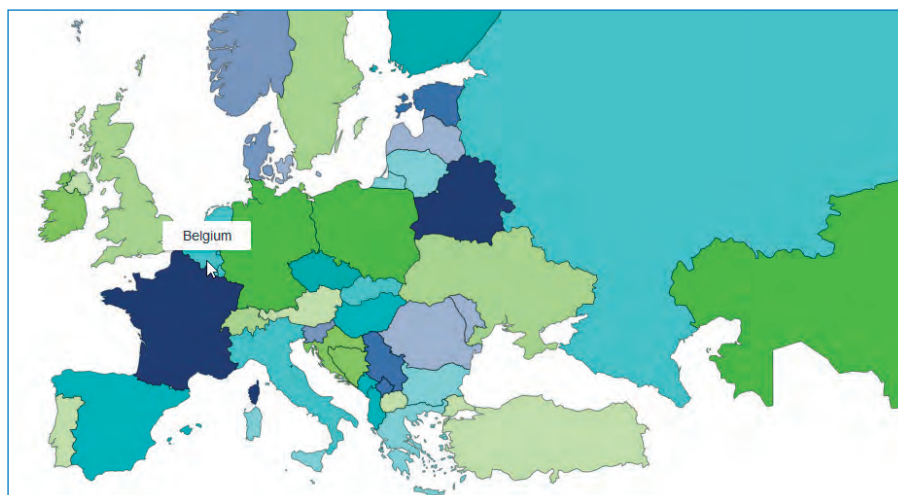
**Prof. Verpoest** van de VU Brussel ging in op *add-ons* als reden om naar het buitenland af te reizen. Wetenschappelijk is duidelijk dat deze 'toevoegingen' aan fertiliteitszorg weinig opleveren: in de 'stoplichtcodering' van de HFEA van 2019 (*Human Fertilisation and Embryology Authority*) staat geen enkel stoplicht op groen. Een aantal *add-ons* krijgt zelfs de codering rood: bewezen ineffectief. Desalniettemin is er veel vraag naar. Bij *add-ons* waarbij er twijfel is omtrent de effec-

tiviteit (stoplicht op oranje) is het in België echter wel mogelijk deze aan de behandeling toe te voegen, daar waar dit in Nederland niet vergoed wordt. Hilariteit ontstond omtrent de 'coronatest' die in dit geval echter een voorspelling doet omtrent de potentie van een eikel om tot een gezonde baby aanleiding te geven. De conclusie was dat onderzoek en samenwerking voorwaarden zijn voor de implementatie van onbewezen zorg, maar dat hier in samenspraak met de patiënt liberaal mee omgegaan moet kunnen worden, aldus Verpoest.

**Marjolein Gromminger** gaf namens patiëntenvereniging Freya het perspectief van de patiënt weer. Voorafgaand aan het symposium was een enquête uitgevoerd (n=214) waarbij bijna een kwart van de patiënten aangaf direct naar het buitenland te gaan en in totaal ruim 70% hiervoor open te staan. Een patiënt ervaart in het buitenland meer diagnostische mogelijkheden, meer behandelopties, meer persoonsgerichte zorg. Daarnaast is er soms sprake van een laatste strohalm en een tekort aan eiceldonoren in Nederland. Kosten, belasting, commercie waren daarbij tegenargumenten. Het uitgangspunt voor Freya hierbij is dat het samen beslissen centraal moet staan omdat veel patiënten de vlucht naar het buitenland nemen omdat ze zich niet gehoord voelen. Er was een duidelijke *take home message*: 'Als u de stap naar het buitenland a priori veroordeelt, kunt u niet verwachten dat de patiënt de mogelijkheden met u bespreekt'. **Sebastian Mastenbroek** van het Amsterdam UMC ging eveneens in op *add-ons*, maar focuste daarbij meer op laboratoriumtechnische mogelijkheden. Voorbeelden hiervan zijn *assisted hatching*, embryolijm, *time lapse imaging*, PCSI, IMSI en ook genetische *screening*. Het 'levensverhaal' van de huidige PGT-A (*pre implantation genetic screening*) fungeerde als voorbeeld met bijbehorende *hype cycle*. Het verhaal roept volgens Mastenbroek associaties op met de film *Back to the Future*. Aan de hand van wetenschappelijke *evidence* werd duidelijk gemaakt dat er nu, maar ook in het verleden geen wetenschappelijke ratio is en was voor de interventie. Wel werd duidelijk dat er een hele sterke commerciële basis was en is voor deze aangeboden *add-ons*. Volgens de stoplichtsystematiek van de HFEA verdient PGT-A dan ook een rood licht. Concluderend werd getoond dat er van alles mogelijk is en reeds wordt toegepast, maar toepassing van een *add-on* zou in de klinische praktijk aan gedegen wetenschappelijk onderzoek gekoppeld dienen te zijn.

**Daan Rooijmans**, senior manager zorginkoop van CZ gaf ons een inzicht vanuit het perspectief van de zorgverzekeraar. Op basis van wet en regelgeving in EU-landen (richtlijn 24/2011/EU) gaf hij aan dat zorg in de EU vergoed moet worden zoals in Nederland. Een machtiging is een voorwaarde en een gecontracteerde buitenlandse kliniek een pre. Registratie bleek ook hier een *issue*, want declaratiegegevens bleken met een slag om de arm te traceren, i.t.t. kwalitatieve indica-

Figuur 1. Interactieve kaart beschikbaar via <https://cm.eshre.eu/cm/CountryMap/home/index/2020>



toren (bijvoorbeeld zwangerschapscijfers). Een voorlopige analyse over de jaren 2018/2019 liet zien dat circa 43% van de totale IVF-vergoedingen werd uitgekeerd in het kader van buitenlandse declaraties. Aangezien de zorg hoe dan ook vergoed dient te worden nam weliswaar de totale schadelast niet toe, maar is er toch enig financieel nadeel voor CZ aangezien declaraties niet meelopen in het (Nederlandse) verenigingssysteem. Concluderend bleek de omvang van buitenlandse IVF-declaraties groter dan gedacht. Het 'in Nederland houden' van patiënten werd om kwalitatieve en financiële redenen als gezamenlijk doel bestempeld, maar zou ook om een gezamenlijke inspanning vragen.

**Hans Wijlens** en **Else Hendriks** sloten de dag af met een *Workshop motivational interviewing*. Het veranderen van gedrag, zowel van een patiënt als van een hulpverlener werd als ronduit moeilijk aangeduid. Onbewust wordt vaak de oorzaak voor 'niet kunnen veranderen' buiten zichzelf gezocht. *Motivational interviewing* werd hierbij als een sturende gespreksmethode uitgelegd die mensen helpt om hun gedrag te veranderen. Volgens *Stages of Change* werden de aanwezigen meegenomen in de fases en valkuilen van verandering en met name interactief gewezen op hun eigen rol hierin; wees u bewust(-er) van het eigen aandeel in het gedrag van de ander!

1. Wees een OEN: open, eerlijk en nieuwsgierig;
2. Laat je OMA thuis: oordelen, mening geven en aannames/adviezen;
3. Smeer NIVEA: niet invullen voor een ander.

### Samenvatting

Samenvattend is er tijdens het symposium vanuit verschillende invalshoeken gekeken naar grensoverschrijdende zorg. Het aanbieden of toevoegen van *add-ons* is in Nederland, ook in onderzoeksverband, zeer lastig. Over-de-grens is dit aanzienlijk gebruikelijker, alhoewel er zeker vraagtekens moeten worden gezet bij de wetenschappelijke kaders waarin effectiviteit, veiligheid en gezondheid van het kind meegewogen worden. Patiënten nemen echter mede hierom de vlucht naar het buitenland en getuige de getallen die tijdens het symposium naar voren kwamen gaat het hierbij om substantiële percentages. Helaas zijn er nauwelijks (kwalitatieve) data beschikbaar omtrent de grensoverschrijdende

zorg. Tot slot bleek het gedrag van patiënten eens te meer maar ten dele beïnvloedbaar.

In hoeverre er hiermee een ongelijk speelveld is ontstaan tussen Nederlandse en buitenlandse klinieken is een punt van zorg. Het zou - speculatief - ook van invloed kunnen zijn op de uitvoerbaarheid van consortiumtrials. Het is namelijk maar de vraag of studies waarin het achterwege laten van een interventie wordt onderzocht (bijvoorbeeld de EXIUI SEENEZ trial van de NVOG) beter gaat 'lopen' als een richtlijn wordt aangepast.<sup>2</sup> Gedrag van patiënten is lastig te sturen en de patiënt van nu ervaart bij restrictievere richtlijnen misschien wel (nog) meer redenen om zorg elders te laten plaatsvinden. Maar we moeten vooral goed in de spiegel kijken. De getallen geven weer, dat we het contact met een (toenemend) deel van de patiënten zijn verloren en dat verplicht ons tot maximale extra inspanning ook van de zorgverzekeraars. Daarbij moeten we ook nieuwe wegen durven bewandelen, gelukkig zijn hier al voorbeelden van.<sup>3</sup> Al met al gaf het symposium voldoende aanknopingspunten om de materie verder uit te diepen, een vervolgesprek met zorgverzekeraars staat gepland.

### Referenties

1. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. *Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 1, 2020
2. Oudijk MA, Bongers MY, Nap AW, Haak MC. *De NVOG-kwaliteitscyclus in een Catch-22*. NTOG, vol. 132, 2019: 322-323
3. Huppelschoten AG, de Bruin JP, Kremer JA. *Independent and Web-Based Advice for Infertile Patients Using Fertility Consult: Pilot Study*. JMIR Form Res. 2019 Jun 4;3(2)

### Presentaties

Voor de presentaties zie [maatwerkdoornetwerk.nl](http://maatwerkdoornetwerk.nl).

### Contact

dr. Jesper Smeenk [j.smeenk@etzn.nl](mailto:j.smeenk@etzn.nl)

### Belangenverstrengeling

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



Mieke Kerkhof

## 'Mijn aardse bestaan was een hemelse ervaring' (Mijn pa, zalige gedachtenis)

Om 22 uur is mijn nachtdienst begonnen. Er liggen twee vrouwen in partu. Een primigravida gaat weer eens op ouderwetse wijze een kind in stuit baren, namelijk vaginaal. De andere parturiënt is een mult die niet lekker opschiet. Afijn, we zien wel.

In mijn ouderlijk huis te Enter (Twente) wordt op hetzelfde moment ook dienst gedaan. Mijn zussen waken bij mijn 92-jarige vader, die spoedig uit de tijd zal komen.\* Ik vind het akelig spannend om het goed te *timen*. Wanneer een maat te belasten met plotselinge dienstovername? Stel voor dat pa dan niet doodgaat? Ik moet denken aan een conference van Youp van 't Hek betreffende een opa, die er heel lang over doet om de laatste adem uit te blazen. Youp tikt steeds op het glas van zijn grote herenhorloge en roept vermanend: 'Opa, schiet op, het is je tijd!'

Tussen de touchers en de beoordelingen door denk ik terug aan mijn eigen start. Mijn eerste 1000 dagen heb ik niet bewust meegemaakt, maar ik weet zeker dat ze optimaal zijn geweest. Een gezond levende, niet rokende moeder en een dito vader. De omgeving was er een van geborgenheid. De temperatuur van de nest-warmte was precies goed. *Veilig Thuis* kwam er niet aan te pas. Na het afdrogen met een ruwe handdoek ('Dat is goed voor je bloedvaatjes') werd het kinderruggetje plagerig tegen de koude badkamertegels aangedrukt. Ernstiger kindermishandeling heb ik niet meegemaakt.

De nacht vordert. We *appen* over papa's fysieke toestand. Het houdt niet over. Pa krijgt een shotje morfine van mijn zus, die huisarts is. Ik geef de priem pethidine. Ze vordert snel en baart volgens Bracht haar eerste-ling. Het emotioneert me. Bij het feliciteren vertel ik over mijn pa. 'Ik ben blij dat zijn plek wordt ingenomen door zo'n mooi kind', zeg ik. Ik realiseer me dat deze tekst niet professioneel overkomt, maar de dokter is ook maar een mens.

Inmiddels is ook mijn broer naar het sterfbed gekomen. Zal ik nu toch mijn *stand-in* inschakelen? De mult blijft steken in een niet-vorderende ontsluiting en ik besluit tot keizersnede wegens voorhoofdsligging.

De sectio doe ik nog wel even zelf. Ik betrap me erop dat ik aan deze kant van het leven wil blijven.

Ik heb geen zin in de dood en al het gedoe. Het moest verboden worden. Altijd gaan de verkeerde mensen het hoekje om, de leuke, de lieve.



De ochtend breekt aan. Donkere wolken bedekken 's-Hertogenbosch en er zit een zwarte kraai op het balkon bij de piketkamer. Een omineus teken. De maat die mijn dienst overneemt, stuurt me meteen weg naar Twente, de overdracht kan ook wel zonder mij.

Niets raakt een mens dieper dan geboorte en dood. Dat is me tijdens deze dienst meer dan duidelijk geworden. Op tijd kom ik aan bij het sterfbed. Zojuist heeft pa gezegd dat hij het aardse bestaan als hemels heeft ervaren.

Het is 4 mei, de vlaggen gaan halfstok. Over timing gesproken. Hij wordt begraven in een kist, vervaardigd in zijn eigen meubelfabriek, met deftige pootjes eronder. Tot grote ergernis van de lijkwagenchauffeur, want het is erg slecht voor de bekleding van zijn investering. Ik vind het een heerlijk idee, dat pa ook post mortem diepe sporen nalaat.

Deze verloskamerdienst is er eentje om levenslang niet meer te vergeten.

\*) In 't Nederlands is iemand dood gegaan, over zijn reis wordt nooit meer iets vernomen.

In het Twents is iemand uit de tijd gekomen, dus weet je zeker: hij kwam veilig aan. (Willem Wilmink)



# Implementing personalized obstetric care

Promovendus **Pim van Montfort** | promotores **prof. dr. L.J.M. Smits** en **prof. dr. M.E.A. Spaanderman** |  
copromotor **dr. H.C.J. Scheepers** | 19-2-2020, Maastricht University

## Je proefschrift gaat over maatwerk in de geboortezorg...

Toen uit de eerste Europeristatpublicaties bleek dat de perinatale sterfte in Nederland te hoog was, zijn in Limburg twee grootschalige projecten gestart. Het Limburgs consortium (LOQS) heeft daarop zorgpaden ontwikkeld die afgestemd zijn op iemands persoonlijke risicoprofiel. Zo is er een basiszorgpad ontwikkeld en zijn er aanvullende zorgpaden voor vrouwen met een grotere kans op bijvoorbeeld hypertensieve aandoeningen. Gelijktijdig is de Expect-studie gestart. In de eerste fase van de studie zijn bestaande predictiemodellen die zwangerschapscomplicaties in het eerste trimester voorspellen, gevalideerd. Daaruit bleek dat predictiemodellen die het risico van pre-eclampsie of diabetes gravidarum voorspellen de klinische praktijk kunnen verbeteren. In de tweede fase van de Expectstudie zijn deze predictiemodellen verwerkt in een online-applicatie, de *Expect Calculator*. Daarbij zijn de predictiemodellen, met afkappunten, gekoppeld aan de relevante zorgpaden. Zo wordt het advies om preventief aspirine in te nemen met de vrouw besproken aan de hand van haar geschatte PE-risico. In dit proefschrift is onderzocht hoe deze vorm van gepersonaliseerde geboortezorg is geïmplementeerd en wat daarvan de impact is op neonatale uitkomsten, maternale kwaliteit van leven, en gezondheidszorgkosten.

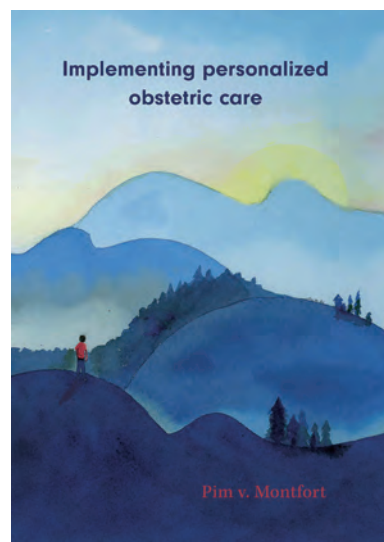
## Wat is de belangrijkste les uit je proefschrift voor de dagelijkse praktijk?

De risicoselectie die in Nederland wordt gehanteerd is niet fijnmazig genoeg. Tot nog toe baseert de risicoselectie zich op een *checklist* van factoren. Deze benadering is vrij zwart-wit, want iedere zorgverlener weet bijvoorbeeld dat het pre-eclampsie risico tussen een 39- en een 40-jarige nullipara nauwelijks verschilt. Met name nulliparae worden zo te vaak over één kam geschoren en krijgen diensgevolg dezelfde geboortezorg aangebo-

den. Predictiemodellen die het absolute risico schatten, laten zien dat het apriori-risico tussen nulliparae behoorlijk kan verschillen. Uitgaande van een gezonde nullipara met een BMI van 21 en verder onbelaste anamnese, heeft een 40-jarige vrouw een PE-risico van 3,5%. Stel zij is 37 jaar oud en haar BMI is 28, dan wordt met 5,3% haar PE-risico ineens anderhalf keer zo hoog. Met de NICE criteria zou echter alleen aan de 40-jarige nullipara aspirine worden aangeboden.

## Wat betekent je proefschrift voor de individuele zwangere vrouw?

Met dit proefschrift is een eerste stap gezet om de geboortezorg beter af te stemmen op een individueel risicoprofiel. Niet alleen geeft het predictiemodel meer inzicht in het absolute risico, ook biedt het extra mogelijkheden voor gezamenlijke besluitvorming. Om verder te gaan op bovenstaand voorbeeld: beide vrouwen hebben een hoger risico dan het populatie-gemiddelde (3,0%). In onze regio zal daarom met beiden de aspirine profylaxe worden besproken. Eenzelfde methode wordt gehanteerd bij het bespreken van de OGTT in het kader van diabetes gravidarum. Zo wordt de zwangere vrouw actief betrokken bij deze besluitvorming en kan ze ook haar persoonlijke overwegingen meewegen.



Omslagontwerp © Evelien Jagtman

## Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de samenleving?

De sterke reductie van een combinatie van ernstige neonatale uitkomsten onder nulliparae en de flinke kostenreductie. Bij landelijke implementatie zou het op jaarbasis gaan om circa 1.900 pasgeborenen met een betere start van hun leven en een besparing van €442 miljoen. Aangezien de onderzoeksopzet een vergelijking vóór en na betreft en géén RCT, dienen mogelijke oorzakelijke verbanden met voorzichtigheid te worden getrokken. Niettemin zien wij sterke aanwijzingen dat de risicogeleide geboortezorg hier een belangrijke rol in heeft gespeeld. De toegenomen *awareness* van diverse risico's veroorzaakt door de *Expect Calculator* is mogelijk een van de factoren die de neonatale uitkomsten heeft doen verbeteren. Daarbij hebben de zorgpaden gezorgd voor een structuur, waarbij de eerste en tweede lijn dezelfde systematiek hanteren. Hierdoor valt het sneller op wanneer er van de zorgpaden wordt afgeweken, of aanvullende adviezen over het hoofd zijn gezien.

## Wat zou nuttig vervolgonderzoek zijn?

Mogelijkheden te over! Allereerst is het interessant te onderzoeken hoe de positieve elementen uit de risicogeleide geboortezorg in de rest van Nederland geïmplementeerd kunnen worden. Daarnaast zou kwalitatief onderzoek gericht op de gezamenlijke besluitvorming veel inzicht geven in het bestaan van eventuele barrières. Ten slotte staan de predictiemodellen nog in hun kinderschoenen. Door onze ICT-systemen slim in te richten kunnen we de predicties in de toekomst nog veel verder verfijnen.

Online <https://doi.org/10.26481/dis.20200219pm>

**Jouw recent verdedigde proefschrift ook in deze rubriek? Mail naar de rubrieksredacteurs Annemijn Aarts en Rafli van de Laar via [ntog@gaw.nl](mailto:ntog@gaw.nl)**

## Episiotomie na eerdere totaalruptuur?

Een totaalruptuur bij de eerste bevalling geeft een verhoogde kans op een totaalruptuur bij een volgende bevalling (*repeat OASI*, *rOASI*) met een incidentie van 5-7%. Het optreden van een *rOASI* geeft bijna een verdubbeling van het risico op fecale incontinentie ten opzichte van het risico na een eerste totaalruptuur (21,6% vs 13,2%).<sup>1</sup>

Recent werd een retrospectieve studie verricht naar het optreden van *rOASI* in de Nederlandse *setting*. Gegevens uit de landelijke verloskundige registratie (LVR), periode 2000-2010, werden geanalyseerd. Er werden in totaal 9943 vrouwen geïdentificeerd met een totaalruptuur en een daaropvolgende vaginale bevalling. De kans op een *rOASI* was 5,8% (579/9943). Bij 40,8% van de vrouwen werd een episiotomie verricht (4054/9943) en bij 6,9% een sectio caesarea (564 primaire sectio's en 175 secundaire sectio's). In dezelfde populatie was de kans op een totaalruptuur na een eerste bevalling zonder totaalruptuur 2,1% (5288/249782). Uit de multivariate analyse kwamen duur van de uitdrijving, kindsgewicht en een mediolaterale episiotomie als belangrijke factoren naar voren. Bij een uitdrijving van meer dan 30 minuten is het risico op *rOASI* hoger (9,1% versus 5,4%, adjusted Odds Ratio (aOR) 1,8 ;95% BI 1,4-2,3). Bij een kindsgewicht kleiner dan 3 kg was de herhaalkans 2,3% (aOR 0,5; 95% BI 0,3-0,9) terwijl dit bij een gewicht van meer dan 4 kg 8,8% was (aOR 2,1; 95% BI 1,7-2,6). Een mediolaterale episiotomie verkleinde de kans op een *rOASI* van 7,7% naar 3,1% (aOR 0,3; 95%BI 0,3-0,4). De *number needed to treat* (NNT) om één *rOASI* te voorkomen was 22 in de groep met spontane bevallingen (n = 9709) en 8 in de groep met kunstverlossingen (n = 234).

Door de opzet van onze landelijke verloskundige registratie (LVR) hebben we de grootste, weliswaar al wat oudere, serie *rOASI* uit de literatuur beschreven en geanalyseerd. Helaas waren de aantallen nog steeds te klein om in subgroepen (kindsgewicht, duur uitdrijving) het effect van een episiotomie op

het optreden van een totaalruptuur te bekijken. Tevens weten we door de studie-opzet niet wat de intentie van de zorgverlener was voor de episiotomie. Desondanks menen we dat er genoeg onderbouwing is om een primaire mediolaterale episiotomie (mits correct uitgevoerd) bij een vaginale bevalling na een eerdere totaalruptuur te rechtvaardigen. *J. van Bavel*

*van Bavel J, Ravelli ACJ, Abu-Hanna A, Roovers JPWR, Mol BW, de Leeuw JW. Risk factors for the recurrence of obstetrical anal sphincter injury and the role of a mediolateral episiotomy: an analysis of a national registry. BJOG 2020; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16263>*

### Referentie

- Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthøj S, Sakse A. *Recurrent obstetric anal sphincter injury and the risk of long term anal incontinence*. *Am Journal Obstet Gynecol* 2017;216:610.e1-e8.

## Zwangerschapskans na sectio kleiner

In hun recente publicatie in *Human Reproduction* tonen Vissers *et al.* aan dat vrouwen die IVF ondergingen na een sectio minder kans hebben op een zwangerschap in vergelijking met vrouwen die een vaginale bevalling hadden doorgemaakt. Wereldwijd neemt het aantal sectio's toe<sup>1</sup>, waarbij we ons niet altijd bewust zijn van de potentiële langetermijngevolgen. Eerder werd aangetoond dat bij ongeveer 60% van de vrouwen een niche (een holte in het uteriene sectio caesarea litteken) zichtbaar is.<sup>2,3,5</sup> In een niche kan bloed of vocht ophopen. Een niche is geassocieerd met abnormaal uterien bloedverlies<sup>2</sup>, maar zou ook problemen kunnen geven tijdens een volgende zwangerschap. Tot dusver konden oorzakelijke problemen met bevruchting of embryo-implantatie niet onderscheden worden. Daarom hebben is er een grote retrospectieve studie (n=1317) uitgevoerd bij vrouwen die allemaal éénmaal eerder waren bevallen en die een eerste IVF-behandeling ondergingen in het Amsterdam UMC, locatie VUmc tussen 2006-2016. Er werden 334 vrouwen met een eerdere sectio caesarea en 983 met

een eerdere vaginale bevalling geïncludeerd. Het percentage levendgeborenen bleek lager bij vrouwen na een eerdere sectio caesarea (15,9%), vergeleken met vrouwen die eerder vaginaal bevallen waren (23,3% (OR 0,63 95% CI 0,45-0,87)). Dit bleek ook het geval voor doorgaande zwangerschap (20,1% vs. 28,1% (OR 0,64 95% CI 0,48-0,87)), klinische zwangerschap (25,7% vs. 33,8% (OR 0,68 95% CI 0,52 -0,90)) en een positieve zwangerschapstest (36,2% vs. 45,5% (OR 0,68 95% CI 0,53-0,88)). De verschillen veranderen niet na correctie voor (1) leeftijd, (2) BMI vóór de zwangerschap, (3) roken vóór de zwangerschap, (4) voorgaande fertiliteitsbehandeling, (5) indicatie voor huidige fertiliteitsbehandeling (tubafactor, mannelijke factor en endometriose), (6) embryokwaliteit, en (7) endometriumdikte. De verschillen waren nog groter als er rekening werd gehouden met de aanwezigheid van een niche, maar dit werd niet bij iedereen geregistreerd. Ook werd er veel vaker een moeilijke embryotransfer gerapporteerd in de sectio caesarea-groep. Vooral het lagere aantal klinische zwangerschappen per embryotransfer bij gelijke embryokwaliteit suggereert dat met name de implantatiekans kleiner is na een eerdere sectio caesarea. De relatie met een niche verdient verdere studie. Op dit moment wordt vanuit het Amsterdam UMC de NicheFert-studie opgezet. In deze studie wordt op prospectieve wijze dezelfde vraag beantwoord. De auteurs zijn van mening dat de potentieel kleinere zwangerschapskansen na een sectio caesarea ten opzichte van een vaginale baring besproken moeten worden als een electieve sectio caesarea overwogen wordt.

*J. Vissers, T.C. Sluckin, CC Repelaer van Driel-DelpratR. Schats, C.J.M. de Groot, C.B. Lambalk, J.W.R Twisk, J.A.F Huirne*

### Referenties

- Betran, A.P., Ye, J., *et al.* (2016). *The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014*. *PLoS One* 11(2) e0148343. doi:10.1371/journal.pone.0148343
- Bij de Vaate, A.J., Brolmann, H.A., van der Voet, *et al.* (2011). *Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a*

*Lees verder op p. 221*



# Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice

prof. dr. Eva Pajkrť gynaecoloog-perinatoloog

**Recent is de derde editie van het boek 'Fetal Medicine – basic science and clinical practice' uitgekomen, een gezaghebbend en veelomvattend naslagwerk op het gebied van de foetale geneeskunde, met ook uitgebreide aandacht voor fundamentele onderwerpen en basale wetenschappen waardoor het uitermate geschikt is voor alle obstetrici, die op zoek zijn naar verdieping op een specifiek verloskundig onderwerp.**

**Het zou jammer zijn als men zich laat afschrikken door de titel, die mogelijk suggereert dat het boek alleen geschikt is voor gynaecologen die zich bezig houden met de foetale geneeskunde, want de inhoud behelst zoveel meer dan een opsomming van foetale afwijkingen en is daarmee interessant voor zowel de net startende aios gynaecologie als voor de ervaren perinatoloog.**

Het boek is onderverdeeld in negen secties met in totaal 49 hoofdstukken, ondersteund door video's die beschikbaar zijn via een internetlink. De eerste secties in dit boek geven een uitgebreide wetenschappelijke behandeling van vroege embryonale, foetale en pla-

centaire ontwikkeling, om vervolgens in te gaan op foetale en placentaire fysiologie en pathologie. Daarna volgen hoofdstukken over epidemiologie en onderzoeksmethoden in de foetale geneeskunde en worden ethische kwesties aangekaart. De basisprincipes van screening en alle (on)mogelijkheden in de zwangerschap worden besproken, waarbij combinatietest, NIPT, NIPD, twintigweken- en derde-trimesterecho en prenatale drager-schapstesten de revue passeren, inclusief prenatale counseling en de manier waarop informatie overgedragen kan worden. Hierna wordt uitvoerig ingegaan op prenatale diagnostiek, waarbij naast de verschillende invasieve testen ook de meest gangbare genetische testen worden behandeld, waaronder de snelle veranderingen in de moleculaire genetica. De tweede helft van het boek gaat over de diagnose en behandeling van foetale afwijkingen. Zo komen uiteraard structurele afwijkingen per orgaansysteem systematisch aan bod, maar ook foetale ziekten zoals intra-uteriene groeivertraging, hemolytische aandoeningen en infecties. Daarnaast is er ruim aandacht voor pathologie voorkomend bij meerdere zwangerschappen en therapeutische mogelijkheden zoals stamcel- en genterapie, en intra-uteriene foetale chirurgie.

De internationale redactie van het boek bestaat uit de Engelse gynaecoloog Pranav Pandya en patholoog Neil Sebire, de Amerikaanse *maternal-fetal medicine expert* Ronald Wapner en onze eigen Nederlander Dick Oepkes,

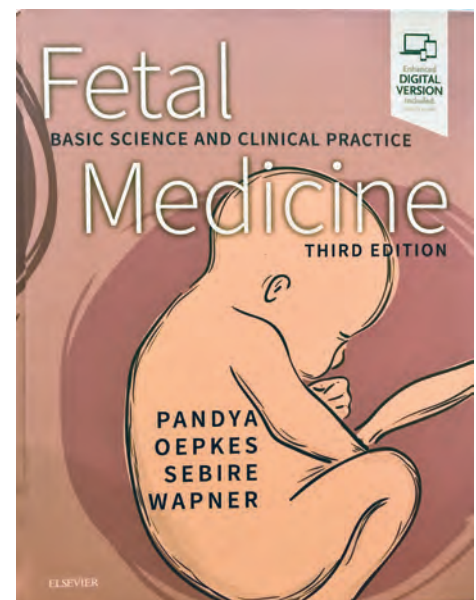
hoogleraar Verloskunde in het bijzonder de foetale therapie van het LUMC. Deze heren hebben hun sporen op het gebied van de foetale geneeskunde de afgelopen decennia meer dan verdiend en dat wordt volledig gereflecteerd in de inhoud van dit boek. De verschillende hoofdstukken zijn geschreven door collega's met verschillende achtergrond, die allen expert zijn op hun gebied. Alle hoofdstukken zijn vlot, bondig en goed leesbaar geschreven en de referenties zijn *up to date*. Natuurlijk zijn er ook een paar minpuntjes. Zo is het onhandig dat je voor de referenties naar de website moet. Ook hadden er wat mij betreft wat meer video's op de website mogen staan. Maar dit is een beetje muggenziften. Het boek is een prachtig voorbeeld van een multidisciplinaire benadering van klinische problematiek en geeft een goede achtergrond hoe je foetale structurele afwijkingen en ziekten diagnoseert en behandelt.

## Vervolg van p. 220

*niche and postmenstrual spotting. Ultrasound Obstet Gynecol, 37(1), 93-99.*

Retrieved from <https://tinyurl.com/nobtbob>

- Bij de Vaate, A.J., van der Voet, L.F., Naji, O., et al. (2014). *Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 43(4), 372-382.*
- Gurol-Urganci, I., Bou-Antoun, S., Lim, C. P., Cromwell, D.A., Mahmood, T.A., Templeton, A., & van der Meulen, J.H. (2013). *Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod, 28(7), 1943-1952. doi:10.1093/humrep/det130*
- Jordans, I.P.M., de Leeuw, R.A., Stegwee, S. I., et al. (2019). *Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol, 53(1), 107-115. doi:10.1002/uog.19049*
- Vissers, J., Sluckin, T.C., van Driel-Delprat, C.C.R., et al. (2020). *Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. Hum Reprod. doi:10.1093/humrep/dez295*
- Voet LF van der, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. *Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. BJOG. 2014 Jan;121(2):236-44. d Voet et al. 2014*



## Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice

Pranav Pandya, Ronald Wapner, Neil Sebire, Dick Oepkes

Elsevier Health Sciences

Engels, hardcover, 9780702069567  
3e druk, april 2019, 640 p., € 159,29