

ntog 02

2021
sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met in dit nummer

- Wat u altijd al wilde weten over MTX-gebruik bij een EUG of ZOL
- Herhaald implantatiefalen: de baarmoeder bepaalt?
- Een vulvair ulcus, denk verder dan een SOA
- Maternale complicatie van een uitwendige versie wegens stuitligging
- Kernuitkomsten en prioritering van onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde
- Een slecht advies voor progesteronegebruik bij herhaalde miskraam
- De BRAIN-methode als hulpmiddel
- Integrale geboortezorg en bekostiging: een bumpy road
- Less or more? Nederlandse IVF-cijfers 2019 in internationaal perspectief
- Nood-anticonceptie: plaats voor het Mirena-spiraal?

PostNL - Port betaald



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

Colofon

REDACTIE

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)
 J.W.M. Aarts, adjunct-hoofdredacteur
 W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 S.J. Tanahatou, voorzitter deelredactie vpg
 F. Vernooij, rubrieksredacteur NOBT-BOBT
 R. van de Laar, rubrieksredacteur NOBT-BOBT
 F. Yarde, namens VAGO
 A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur UNO
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur UNO
 J. Lind, rubrieksredacteur Gynfeud
 M.J. Janssen, illustrator
 A.C.M. Louwes, communicatieadviseur NVOG

LEDEN DEELREDACTIES

O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskundige
 N.O. Alers, perinatoloog
 R.L.M. Kurstjens, voortplantingsgeneeskundige
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskundige
 S.M. Mourad, gynaecoloog
 A.M. van Oers-Zandvliet, voortplantingsgeneeskundige
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog
 B.B. van Rijn, redacteur perinatologie
 J.G. Smit, gynaecoloog
 W.B. de Vries, kinderarts-neonatoloog

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 Ans Brom (bureauredactie)
 Ria Dubbeldam (eindredactie)
 Marieke Eijt (vormgeving)
 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

1.850 ex., 8 x per jaar.
 NTOG vol.134#3 verschijnt 17 april 2021.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; uitgever en auteurs kunnen evenwel op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard 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

MRI-scan twee dagen post-partum: Exofytische afwijking rechts lateraal van de uterus. Pag. 84

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Cyclogest*
 Ferring | *Rekovele*
 Norgine | *Angusta*
 Besins Healthcare | *Oestrogen*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 56 **Van zorgstelsel naar gezondheidsstelsel**
 prof. dr. Velja Mijatovic

Bestuur NVOG

- 57 **Integrale geboortezorg en bekostiging: een bumpy road**
 Jolise Martens, Fianne Bremmer

Kort Nieuws

- 58 **Hector Treub stimuleringsprijs | Webinar Duurzame Farmacie | ZonMw Veelbelovende Zorg | Gepubliceerde patiënteninformatie | NVOG-bestuur komt digitaal naar je toe | Indienen project-voorstellen subsidie-rondes ZonMw 2021 | Commissie Gynaecologie zoekt nieuw lid | NTOG zoekt nieuw lid deelredactie Gynaecologie | Verzending NTOG#1 2021 | Our man in Birmingham | Gynfeud 3 | O wee**

Actueel

- 60 **Less or more? Nederlandse IVF-cijfers 2019 in internationaal perspectief**
 dr. J.M.J. Smeenk

In Memoriam

- 63 **Dr. Gijsbertus Hendricus Barbara (Bert) Broeders**
 Herman Oosterbaan, Jan Nijhuis

Gynae Goes Green

- 64 **Spek of bonen?**
 dr. Anneke Kwee

Concreto

- 65 **Bevlogen of gevlogen: de specialist van de toekomst**
 dr. Gerbrand Zoet

Koepel Opleiding

- 67 **Het LOGO portfolio – een digitale spiegel voor ontwikkeling**
 dr. R.A. de Leeuw, dr. T.A.J. Nijman, mw. C. den Rooyen, prof. dr. P.W. Teunissen

Oorspronkelijke artikelen

- 70 **Wat u altijd al wilde weten over MTX-gebruik bij een EUG of ZOL**
 drs. L.N. Verwiel, dr. M. Crul, dr. M. Lemmers, dr. N.M. van Mello

- 75 **Herhaald implantatiefalen: de baarmoeder bepaalt?**
 drs. L. Stevens Brentjens, K. Schuurkes, dr. J. den Hartog, *et al*

- 80 **Een vulvaïr ulcus, denk verder dan een SOA**
 drs. R. van Eersel, drs. J. Vellekoop, drs. P. van Mierlo

- 83 **Maternale complicatie van een uitwendige versie wegens stuitligging**
 drs. S.G. Heemskerck, dr. C.A. Yedema, dr. J. Lind, dr. L. van Wyk

- 86 **Kernuitkomsten en prioritering van onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde**
 dr. M. van Wely, prof. dr. J. L.H. Evers

- 90 **Een slecht advies voor progesteronegebruik bij herhaalde miskraam**
 dr. W. Vlaanderen

- 91 **Commentaar van drs. Myrthe Smits, dr. Madelon van Wely, prof. dr. Mariëtte Goddijn**

- 92 **Reactie SIG Jonge Zwangerschap**

- 93 **De BRAIN-methode als hulpmiddel**
 B. Dictus, M.J. de Winter-Visser

Column

- 96 **Communiceren is zenden en ontvangen**
 drs. Mieke Kerkhof

Hora Est

- 97 **Relating genomic and functional heterogeneity to clinical outcomes in epithelial ovarian cancer**
 dr. Chris J. de Witte

UNO

- 98 **Trends in geboortecijfers**
 drs. A.A. de Ruigh, dr. A.W. Kastelein

- 101 **Antwoorden Gynfeud 3**

OB GYN

- 102 **Beperkte toegevoegde waarde van routine thoracale beeldvorming bij patiënten met vulvacarcinoom | Nood-anticonceptie: plaats voor het Mirena-spiraal? | Embryo-implantatie bij IVF/ICSI: uitkomsten van de SCRATCH trial**
 dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

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

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



Van zorgstelsel naar gezondheidstelsel

prof. dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

De coronapandemie heeft duidelijk gemaakt dat een gezonde leefstijl van onschatbare waarde is. Leefstijl is een van de beïnvloedende factoren bij het ziektebeeld als iemand besmet raakt. In de afgelopen maanden bleek dat veel mensen die vanwege een COVID-19-infectie opgenomen moesten worden in de ziekenhuizen, overgewicht hebben. In Nederland heeft ruim de helft van de volwassenen overgewicht en 15 procent zelfs ernstig overgewicht (obesitas). Naast ongezonde leefstijl zijn er tal van andere oorzaken die meespelen, zoals sociale en medische factoren.

Bij obesitas en aan overgewicht gerelateerde ziekten, zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, is het metabole systeem, ontregeld. Factoren die hieraan bijdragen zijn onder andere ongezonde voeding, te weinig beweging en roken. Uit recent onderzoek blijkt dat obesitas gepaard gaat met verstoringen van het immuunsysteem en daardoor mensen kwetsbaarder maakt voor een ernstiger beloop van een COVID-19 infectie.¹ Dit wordt verklaard vanuit het vetweefsel zelf, waar (mede door ongevoeligheid voor insuline en leptine) een chronisch ontstekingsproces opgang komt bij te zware mensen. Op den duur resulteert dit in een disfunctioneren van de immunrespons met verminderde weerstand tegen infecties. Dit wordt duidelijk door een verhoogde gevoeligheid voor bijvoorbeeld ziekenhuisinfecties en een verminderde immunologische reactie op vaccinaties. Voorts zien wij ook dat in landen met een lagere prevalentie van leefstijlgerelateerde ziekten, zoals bijvoorbeeld China, dat het verloop van de COVID-19-pandemie beperkter is in vergelijking met landen met een hogere prevalentie, zoals bijvoorbeeld de Verenigde Staten. Dit ondersteunt de hypothese dat de metabole ontregeling en het daarmee chronisch minder goed functionerende immuunsysteem een ongunstige rol spelen bij COVID-19.

Nu ligt het voor de hand te denken dat het verbeteren van de metabole gezondheid door leefstijlinterventies mogelijk een gunstig effect kan hebben op de gevoeligheid voor complicaties ten gevolge van COVID-19. Echter, studies die dit specifiek onderzoeken ontbreken. Op basis van de beschikbare kennis kun je daarbij letten op vier groepen voedingsbestanddelen die een anti-inflammatoire werking hebben: 1. Omega-3 vetzuren (uit bijvoorbeeld 'vette' vis), 2. Polyfenolen zoals de anthocyaninen (uit bijvoorbeeld zwarte bessen), sulforaphaan (uit bijvoorbeeld broccoli) en ECGC (uit groene thee), 3. vitamines (met name A, C en E), en 4. Vezels. Daarnaast is er ook bewijs dat naast voedingsmiddelen ook voedingspatronen, zoals bijvoorbeeld het mediterrane dieet, kunnen bijdragen in de reductie van pro-inflammatoire biomarkers.² Van bewegen is eveneens wetenschappelijk bewezen dat het bevorderlijk is voor onze afweer, waarbij vaccinatiestudies laten zien dat mensen die regelmatig bewegen een betere immunrespons tonen op virale antigenen.³ Tenslotte is naast overgewicht en bewegingsarmoede roken een belangrijke determinant in de uitkomst van COVID-19. Eerdere studies hebben aangetoond dat rokers een grotere kans hebben op influenza en MERS-CoV dan niet-rokers en een ernstiger klinisch beeld vertonen bij een besmetting. Bovendien vergroot roken het risico op verslechtering van een longontsteking onder meer door een gestoorde mucociliaire klaring van de luchtwegen.

Om de coronapandemie het hoofd te kunnen bieden wordt nagedacht over het uitbreiden van de IC-capaciteit. De kosten hiervan zijn ongeveer 1 miljoen euro per jaar per bed. Ook worden miljarden euro gestoken in de ontwikkeling en productie van vaccinaties. Daarentegen laat RIVM-onderzoek (N=90.000) een verontrustend ander beeld zien van de pandemie: 53% van de mensen beweegt (veel) minder en

28% rookt meer.⁴ Dit zijn juist deze gedragingen die resulteren in minder afweer in een periode waarin we juist baat hebben bij méér afweer.

Derhalve is de tijd rijp om integraal een gezonde leefomgeving te creëren op school, op het werk, onderweg en thuis. Hiervoor ligt de verantwoordelijkheid niet alleen bij de overheid en de zorg maar ook bij het onderwijs en de sociale partners, en zou dit maatschappelijk breed gedragen moeten worden. Immers, een gezonde leefstijl met nadruk op gezonde voeding, voldoende beweging en zonder roken kan bijdragen aan het verbeteren van het immuunsysteem. Naast de maatregelen die genomen worden om besmetting te voorkomen is het van belang het besef over te brengen dat wij met een gezonde leefstijl onze weerbaarheid tegen infecties actief kunnen verbeteren en daarmee ook ondersteunend kunnen zijn aan de COVID-19-vaccins. Ook voor nieuwe, toekomstige virussen is het heel verstandig dat wij investeren in een weerbare bevolking. De investeringen in preventie staan nog lang niet in verhouding tot de uitgaven in de zorg. Door ons zorgstelsel om te laten buigen naar een gezondheidstelsel kunnen we de druk op de zorg structureel verminderen. Als we dat niet doen zullen bij één op de drie Nederlanders met een of meer chronische aandoeningen de zorguitgaven per persoon per jaar van € 5.100 in 2015 naar ruim € 9.600 in 2040 stijgen en zullen er onvoldoende zorgmedewerkers zijn. Derhalve doe ik een appel tot meer structurele investeringen in leefomgeving en leefstijl. Online leefstijlprogramma's zoals bijvoorbeeld 'Herstelcirkel in de Wijk' zijn prima initiatieven die hierop aangrijpen en tegelijkertijd voorzien in een behoefte. Echter, er is meer nodig.

Referenties

Zie pagina 62 links onderaan.

Integrale geboortezorg en bekostiging: een bumpy road



Jolise Martens *vicevoorzitter bestuur NVOG en portefeuillehouder integrale geboortezorg*
Fianne Bremmer *directeur NVOG*

Al geruime tijd werken we met alle partijen in de geboortezorgsector aan de beste zorg voor de zwangere vrouw en haar kind. Sinds 2008 zijn diverse kwaliteitsverbeteringen geïmplementeerd. In 2010 kwam de Stuurgroep zwangerschap en geboorte met haar advies *Een goed begin*. Toen werd al vastgesteld dat we toe moeten naar een structurele samenwerking tussen de eerste en tweede lijn zonder schotten en zonder vrijblijvendheid.

In 2016 werd de zorgstandaard geboortezorg vastgesteld. De afgelopen jaren is in veel VSV's hard gewerkt aan de implementatie ervan. Ook is in een aantal Integrale geboortezorgorganisaties (IGO's) geëxperimenteerd met de invoering van integrale bekostiging. In september jl. publiceerde het RIVM en de Nederlandse Zorgautoriteit (Nza) hun rapporten over deze vorm van integrale bekostiging in de geboortezorg. Het RIVM heeft vastgesteld dat de samenwerking tussen de eerste en tweede lijn is verbeterd. Uitkomsten met betrekking tot verbetering van kwaliteit zijn (nog) niet aangetoond. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de korte follow-up tijd van achttien maanden. Besloten is om de uitkomsten te blijven monitoren. Daarnaast heeft de Nza in haar rapportage een hele duidelijke stip op de horizon gezet: per 2028 wordt monodisciplinaire bekostiging afgeschaft en gaan we volledig over op een vorm van integrale bekostiging. Het is jullie vast niet ontgaan dat dit tot veel reuring heeft geleid in de politiek en in de media...

NVOG voorstander van integrale bekostiging én een heldere stip op de horizon

Wij hebben onze visie op integrale geboortezorg onlangs herijkt in een

denktank integrale geboortezorg bestaande uit een aantal leden. Als NVOG steunen wij het advies van de Nza en de stip voor 2028: afschaffing van de monodisciplinaire bekostiging. Wij zijn een groot voorstander van integrale bekostiging (met uitzondering van de derde lijn), omdat wij denken dat dit de samenwerking tussen de verschillende beroepsgroepen zal verbeteren en daarmee ook de kwaliteit. Wij gaan hierbij uit van een gezamenlijke verantwoordelijk voor kwaliteit in de keten en van één gezamenlijke portemonnee die dit ondersteunt. Meerdere partijen zijn voor deze stip, onder andere de ziekenhuizen (NVZ), de zorgverzekeraars (ZN) en de integrale geboortezorg organisaties (IGO's). Maar er zijn ook partijen die afschaffing van monodisciplinaire bekostiging per 2028 nog niet steunen, zoals de KNOV en BO-geboortezorg. Wij begrijpen de zorgen en zien ook voor gynaecologen grote uitdagingen. Hoe positioneer je geboortezorg in je ziekenhuis en ten opzichte van je MSB? Hoe zorgen we voor betaalbaarheid van de 24-uurs beschikbaarheidsfunctie die wij als gynaecoloog hebben inclusief de kinderarts, de anesthesioloog en de OK-faciliteiten van het ziekenhuis? Er zijn ook nog diverse uitvoeringsvraagstukken op te lossen zijn zoals administratieve lasten, bundelbrekers en ICT-problemen. Juist daarom vraagt het alle hens aan dek om deze gezamenlijk op te lossen. En dus ook een heldere stip op de horizon. Want waar is de incentive om dit te doen als er geen heldere stip is? Waar werken we dan met elkaar naar toe?

Betaal voor wat ons bindt, niet voor wat ons scheidt

Dat het huidige IGO-model nog doorontwikkeling vraagt en er gezocht moet worden naar passende werkwijzen

voor het verdelen achter de voordeur van het integrale tarief staat vast. Met de stip gericht op 2028 is daar ook nog voldoende ruimte en tijd voor. Wij zien hierbij kansen in waardegedreven zorg. Betalen voor wat ons bindt betekent immers betalen voor kwaliteit! Dit kan door het gezamenlijk uitwerken van integrale zorgpaden (*Time driven activity based costing*). Het meten van uitkomsten en patiënttevredenheid vormen hierbij de basis. In maart start er een eerste experiment met uitkomstgericht organiseren en betalen in de geboortezorg (Annature, Erasmus MC en ESHPM). De NVOG volgt deze ontwikkelingen op de voet en zal in afstemming met de leden en landelijke partners blijven werken aan de beste integrale geboortezorg.

Deel je ervaringen en volg het webinar Integrale geboortezorg

Dat het op termijn consequenties heeft voor onze eigen manier van werken en bedrijfsvoering is evident. We ontvangen dan ook graag jullie input en ervaringen, goede voorbeelden, bedenkingen en zorgen zodat we op weg naar 2028 de juiste randvoorwaarden kunnen realiseren. Op 6 april a.s. organiseren we ook een webinar om onze visie nader toe te lichten. Sluit vooral aan, een uitnodiging volgt!

Hector Treub stimuleringsprijs

De Hector Treub Stichting stelt een stimuleringsprijs ter beschikking voor onderzoek op het terrein van obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde. De prijs is bedoeld voor jong onderzoekstalent die in hun onderzoek belangrijke uitkomstmaten voor de patiënt centraal stellen; gedacht wordt aan biosociale modellen en aspecten van *valued based health care*. De prijs bedraagt € 4000,-. Op de NVOG-website kun je het indieningsformulier downloaden. Nadere informatie en indiening via de secretaris van de stichting: prof. dr. Sicco Scherjon, s.a.scherjon@umcg.nl. De uiterste indiendatum is 1 juni a.s.

Webinar Duurzame Farmacie

Met het grootste gemak sturen we tegenwoordig onze recepten digitaal naar de apotheek. Eén papiertje minder per patiënt bespaart toch heel wat bomen. Goed bezig dokter! Maar hoeveel pillen geven we die patiënt nou eigenlijk mee? We leggen de focus op de effectiviteit van de behandeling, met zo min mogelijk schadelijke bijwerkingen voor de patiënt. Maar wat zijn de schadelijke effecten voor onze aardbol? Welke duurzame ontwikkelingen vinden er plaats in de farmacie en hoe kunnen we als medisch specialist hieraan bijdragen? De projectgroep Gynae Goes Green nodigt u graag uit voor de webinar Duurzame Farmacie op dinsdag 23 maart 2021 van 19:30-21:00 uur. U kunt zich tot 22 maart registreren via de volgende link: <https://demedischspecialist-nl.zoom.us/j/7RhgqRD6S2O6ytsXTu9diw>
Na registratie ontvangt u per e-mail een bevestiging en een link voor deelname. Er zal accreditatie worden aangevraagd voor NVOG-leden.

Programma:

- 'Medicijnresten en hormonen in water: risico's en oplossingen' – Caroline Moermond, senior beleidsadviseur van het RIVM op het gebied van medicijnresten.

- 'Op weg naar een duurzame farmacieketen: waar staan we en wat kunnen we doen?' – Brigit van Soest-Segers, programmamanager Coalitie Duurzame Farmacie.

- 'Hoe voorkom je het verspillen van pillen?' – Charlotte Bekker, onderzoeker op het gebied van duurzame farmacie bij de afdeling Apotheek van het Radboud UMC.

Meer info: duurzaamheid@nvog.nl

Bron: NVOG

ZonMw Veelbelovende Zorg

Tot en met dinsdag 6 april 2021 vóór 14:00 uur kan er ingediend worden voor de ZonMw subsidierende Veelbelovende Zorg. Doel van de Subsidiegeling Veelbelovende Zorg is bevorderen dat veelbelovende zorg sneller beschikbaar komt voor patiënten via het basispakket. Dit gebeurt door het financieren van onderzoek dat de effectiviteit van een nieuwe zorgbehandeling aantoonst. Alle informatie over deze subsidiegeling is te vinden op de website van Zorginstituut Nederland.

Meer info nodig? Neem contact op via veelbelovendezorg@zinl.nl. Graag ook desbetreffende NVOG-pijler/SIG informeren bij plannen voor indienen van deze subsidie. Bron: NVOG

Gepubliceerde patiënteninformatie

Vanuit het SKMS-project Ontwikkeling patiënteninformatie met thuisarts.nl zijn de teksten met betrekking tot vulvodynie onlangs gepubliceerd op deGynaecoloog.nl. Daar is sinds kort ook de keuzehulp Stressincontinentie te vinden. Deze keuzehulp is, met medewerking vanuit de NVOG, ontwikkeld vanuit het ZorgKeuzelab. Bron: NVOG

NVOG-bestuur komt digitaal naar je toe

Sinds ongeveer tien jaar bezoekt het NVOG-bestuur jaarlijks een aantal maatschappen/vakgroepen. Deze bezoeken worden zowel door het bestuur als door de bezochte collega's als zeer positief ervaren. COVID-19 heeft een enorme versnelling teweeggebracht in het digitaal communiceren. Voor het NVOG-bestuur aanleiding om de komende twee jaar alle vakgroepen uit ziekenhuizen en zbc's via een 'digitale flitsontmoeting' te bezoeken. Inmiddels zijn de eerste flitsontmoetingen gepland, waaraan twee bestuursleden met een afvaardiging van de vakgroep via Zoom deelnemen. Ook zullen VAGO-leden en/of koepel-/pijlerbestuursleden gaan participeren. De volgende onderwerpen kunnen de revue passeren en van tevoren door de vakgroep worden voorbereid: Wat verwachten de collega's van de vakgroep van het NVOG-bestuur? Welke speci-

Owee

Azijn

Tijdens een colposcopie appliceer ik azijnzuur 3%. Ik zeg: 'Het kan een beetje naar sladressing gaan ruiken, mevrouw.' De patiënt reageert direct: 'Goh, komt daar dan het woord zuurpruim vandaan?'

Rixt Vos gynaecoloog ZGT Almelo/Hengelo

PS Overigens zeg ik na de Lugolapplicatie altijd dat er een 'balsamicobeeld' zichtbaar is.

Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jzbz.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.

fieke zaken zijn er waar het bestuur op korte termijn iets mee zou moeten/kunnen doen? Wij denken bijvoorbeeld aan: vitaliteit, patiëntparticipatie, integrale geboortezorg/bekostiging, deelname consortiumonderzoek. Maar wellicht hebben jullie andere onderwerpen, dan horen we die graag.
dr. Astrid Vollebregt, voorzitter NVOG-bestuur

Indienen projectvoorstellen subsidierondes ZonMw 2021

In 2021 is het beperkt mogelijk om voorstellen in te dienen voor nieuwe studies die binnen het NVOG Consortium 2.0 kunnen worden uitgevoerd. Het betreft voorstellen voor Goed Gebruik Geneesmiddelenonderzoek en Doelmatigheidsonderzoek. Bij voorkeur komen de projectvoorstellen uit de NVOG-Kennisagenda 2020-2023. Het indienen van een voorstel dient bij voorkeur in samenwerking met de desbetreffende SIG plaats te vinden. De ZonMw subsidieronde voor Doelmatigheidsonderzoek van 2020 is komen te vervallen als gevolg van de COVID-19-pandemie. Hierdoor is een aantal projectvoorstellen uit 2020 doorgeschoven naar de ronde van 2021. De mogelijkheid voor het indienen van nieuwe studies dit jaar is daardoor beperkt. Meer info nodig? Mail dan wetenschap@nvog.nl of bel 088-1344707.
Bron: NVOG

Com. Patiëntcommunicatie zoekt nieuwe leden

Heb je ervaring met of interesse in social media? Of vind je het leuk om mee te denken over de communicatie met patiënten met lage gezondheidsvaardigheden? Ben je daarnaast nog een VPG-specialist of AIOS, dan zijn we op zoek naar jou. De commissie Patiëntcommunicatie is in 2013 opgericht en vervult met het speerpunt 'patiëntparticipatie' van het NVOG-bestuur een belangrijke rol in het verder mede vormgeven van deze visie. De commissie ontwikkelt onder andere goede patiëntinformatie, faciliteert 'gedeelde besluitvorming' op de werkvloer en kijkt hoe patiënten bij dit

Gynfeud 3



De eileider is vernoemd naar de grote anatoom Gabrielle Falloppio.

Vraag 1. Wat is de juiste Latijnse spelling van eileider?

- a. tuba fallopius
- b. tuba falloppius
- c. tuba falloppii
- d. tuba fallopii
- e. tuba falloppia
- f. tuba falloppia
- g. tuba falloppionis
- h. tuba falloppionis

Vraag 2. En wat is het meervoud?

- a. tubae fallopius
- b. tubae falloppius
- c. tubae fallopii
- d. tubae falloppii
- e. tubae falloppionae
- f. tubae falloppionae
- g. tubae falloppiones
- h. tubae falloppiones

De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 101.

dr. J. Lind

alles betrokken kunnen worden. Dat niet iedere patiënt hetzelfde is en dat daarbij een diverse benadering en communicatieaanpak nodig is, weten wij als geen ander. Heb jij daar ook ervaring mee of wil je daarover meedenken, stuur dan voor 1 april a.s. een e-mail met een korte motivatie naar anklouwes@nvog.nl. Verder ziet de commissie mogelijkheden en kansen in het gebruik van social media bij de communicatie met patiënten. Heb jij daar ervaring mee of wil je daarover meedenken, stuur ook in dat geval voor 1 april a.s. een e-mail met een korte motivatie naar: anklouwes@nvog.nl.

Voor meer informatie over de vacature of de commissie kun je ook contact opnemen met Ank Louwes, tel. 088-1344704, e-mail: anklouwes@nvog.nl.

NTOG zoekt nieuw lid deelredactie Gynaecologie

De deelredactie Gynaecologie van het NTOG zoekt een of twee nieuwe redactieleden. Onder deze redactie vallen de deelgebieden benigne gynaecologie en urogynaecologie, oncologie en seksuologie. Heb je als gynaecoloog of aios affiniteit met een van deze deelgebieden? En vind je het leuk om mee te denken over bijdragen voor het NTOG in de vorm van themanummers of artikelen over interessante casussen of

nieuwe ontwikkelingen, stuur dan een e-mail met een korte motivatie naar anklouwes@nvog.nl.

Taken: de deelredactieleden zijn ondersteunend als reviewer van artikelen en van daaruit kunnen ze commentaar schrijven op de artikelen. Er wordt niet verwacht dat ieder deelredactielid alle artikelen over zijn discipline zelf schrijft. Het is juist de bedoeling dat andere mensen worden benaderd om te schrijven of dat onderwerpen worden aangedragen om over te schrijven. De hoofdredactie vergadert zes maal per jaar.
Bron: NVOG/NTOG

Verzending NTOG#1 2021

Het streven van de redactie is om NTOG zo duurzaam mogelijk te verzenden, zeker in het themajaar duurzaamheid! Daarom is het extra zuur dat het eerste nummer in dit nieuwe jaar door een fout in de communicatie toch in een plastic sealing is verstuurd. Onze welgemeende excuses. Vanaf nu zal het NTOG altijd zonder plastic of biologisch afbreekbare sealing worden verstuurd. In geval van een bijsluiters zullen we soms andere oplossingen moeten zien te vinden.



Less or more? Nederlandse IVF-cijfers 2019 in internationaal perspectief

dr. J.M.J. Smeenk *gynaecoloog-voortplantingsgeneeskundige, Elisabeth Twee Steden Ziekenhuis, Tilburg*

Eind oktober 2020 was het 34^e 'Jahrestreffen der Deutschen IVF Zentren'. Oorspronkelijk zou dit twejaarlijkse festijn in Berlijn plaatsvinden. Een uitnodiging om aldaar de Nederlandse IVF-cijfers te vergelijken met de data van onze oosterburen werd met veel plezier aanvaard. De coronarealiteit zorgde er echter voor dat het event in een hotelzaal achteraf in Düsseldorf werd ingevuld. De industriële vormgeving van het vliegveld, de verlaten vertrekhallen, een nagenoeg leeg hotel deden de congresstitel 'Less is more' op kafaiaanse wijze eer aan. Gründlich was het zonder meer ook, enkel toegang na het doen van een ter plaatse uitgevoerde coronasneltest en een ter plaatse ingerichte studio om circa tweehonderd collega's online live in de discussie te kunnen betrekken.

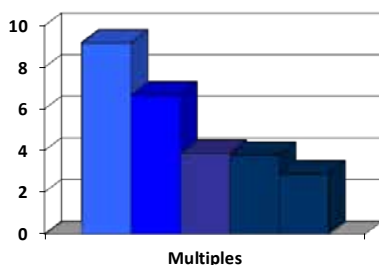
Maar waar ging het eigenlijk over? Zoals de titel van het congres reeds doet vermoeden heeft de discussie over zinnige zorg ook de Duitse IVF-wereld bereikt. Van oudsher wordt er in Duitsland uitstekend geregistreerd en een onderdeel van het congres is dan ook steevast de bespreking van de jaarcijfers van de DIR (Deutsches IVF Register). Nu was de opdracht om de cijfers van 'onze' LIR (Landelijke Infertiliteits Registratie) hiermee te spiegelen. Een eerlijke vergelijking bleek hierbij vaak niet mogelijk, met name omdat de registratie in Nederland onvoldoende patiëntkarakteristieken omvat (bijvoorbeeld verschillende leeftijdsgroepen).

In Duitsland is het aantal verse IVF/ICSI-cycli pro capita grosso modo gelijk met dat in Nederland (de markt in Duitsland is circa vijf keer zo groot), maar het aantal IVF-centra is circa tien keer zo groot (n=137). Volgens kapitalistisch ingegeven economische principes zou marktwerking kunnen leiden tot

lagere prijzen en betere kwaliteit, aangezien er meer aanbieders zijn die elkaar beconcurreren. Een ander belangrijk verschil met Nederland is dat het verzekeringssysteem zich kenmerkt (per Bundesstaat vaak verschillend) door het feit dat de (eigen) kosten van een cryo-cyclus voor een patiënt relatief hoog zijn in vergelijking met een verse cyclus.

De discussie die hierop volgde deed mij terugdenken aan lang vervlogen tijden, waarbij Marieke Lukassen in een RCT de (kosten)effectiviteit van SET versus DET liet zien. Maar ook het werk van Arno van Peperstraten, die bij zowel patiënten als professionals factoren beschreef die de transitie van DET naar SET bemoeilijken, leek hierbij actueler dan ooit. Is de wereld sindsdien niet veranderd? Zeker, vitrificatie is in veel opzichten een *game changer* gebleken. Het heeft er in ieder geval in Nederland mede toe geleid dat thans bijna de helft van de kinderen na IVF uit een cryo-cyclus voortkomt. Het heeft ook de opmars van SET nog verder versneld en met name op dit vlak blijven de verschillen aan weerszijden van de grens groot.

Hoe anders is de situatie in Duitsland; in de voorbije twintig jaar dat er geregistreerd werd schommelde het meer-

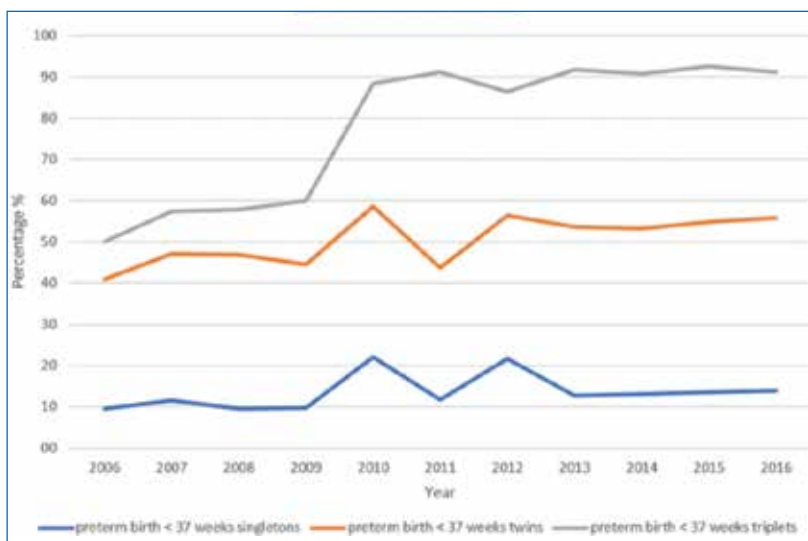


Figuur 1. Meerlingen in Nederland De balken geven achtereenvolgens de jaren 2010, 2012, 2014, 2016 en 2018 weer. Ook in 2019 werd er weer een laag percentage meerlingen gevonden: 2,9%. Nederland is hiermee mondiaal laagterecordhouder.

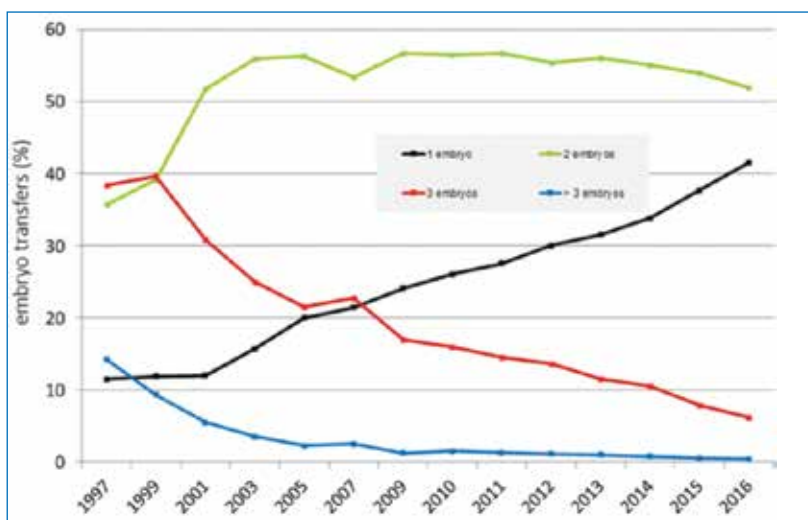


lingpercentage tussen de 30 en 40%. Het percentage tweelingen is eigenlijk min of meer stabiel rond de 30%, waarbij het goede nieuws vanuit het oosten is dat het aantal drielingen in deze periode is afgenomen van 8 naar 1 procent. De campagne 'Less is more' of 'Weniger ist mehr' staat daarmee in Duitsland weliswaar op de agenda, maar het blijkt in de praktijk lastig om de mindset van patiënten en professionals te veranderen. (Nederlands onderzoek liet dit in het verleden al zien). De registratie in Duitsland maakt het vervolgens ook mogelijk om de complicaties binnen de behandelde populatie in de discussie te betrekken. Zo is het percentage vroeggeboorten bij de eenlingen na IVF circa 20% en het percentage vroeggeboorten bij tweelingen 84%, overigens zijn deze cijfers in lijn met Europese cijfers. Opvallend is dat deze cijfers in de voorbije decennia zeker niet verbeterd zijn (zegt dit indirect iets over de mate waarin we dit kunnen beïnvloeden?) en voorts dat we niet goed weten hoe dit zich verhoudt tot de Nederlandse situatie bij gebrek aan adequate data.

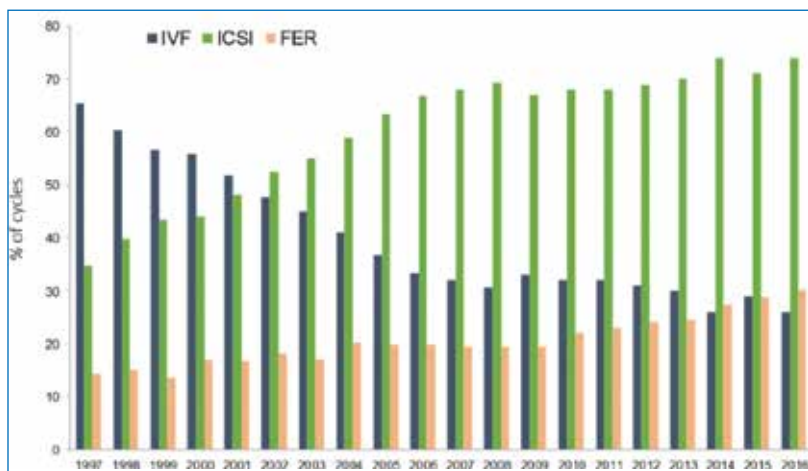
Kun je een meerling derhalve als een complicatie van IVF zien en zou het verminderen hiervan de kwaliteit van de fertiliteitszorg verbeteren? Online bleef het vervolgens opvallend stil, waarbij uiteindelijk werd geopperd dat het uiteindelijk de wens van de patiënt is en dat het daarnaast om concurrentie redenen niet mogelijk is om hieraan niet te voldoen. De hoge kosten van een cryo-cyclus (veelal onverzekerd) en het feit dat de zorg in Duitsland vol-



Figuur 2. Proportion of premature deliveries (<37 weeks of gestation in relation to pregnancies ≥37 week of gestation) in singleton, in twin and in triplet pregnancies in Europe!



Figuur 3. Number of embryos transferred in IVF and ICSI during fresh cycles in Europe, 1997-2016!



Figuur 4. Proportion of IVF versus ICSI and frozen embryo replacement (FER) in Europe

ledig verkokerd is (zeer veel koninkrijkes) zouden een verandering onmogelijk maken. Maar hoe is het dan toch mogelijk dat in het buurland het percentage meerlingen een factor 10 lager ligt?

Een uiteenzetting van de Nederlandse Zorgverzekeringswet volgde. De pogingen om vrijwillig of via keuzehulp tot een meer SET georiënteerde IVF-praktijk te komen hebben ook in Nederland in het verleden niet tot de gewenste aardverschuiving geleid. Het wettelijk/financieel kader van de zogenaamde pakketmaatregelen deed dit vervolgens wel. In de discussie werd het daarmee al snel duidelijk dat SET-implementatie in het sterk decentraal georganiseerde Duitsland veel meer voeten in de aarde zou hebben dan de campagne van een aantal voorvechters.

Een blik op het Europese kader leert ons dat de Europese situatie veel meer overeenkomt met hetgeen er in Duitsland gebeurt dan ons wellicht lief is. Een gang naar het buitenland is daarmee voor zowel de professional als de patiënt een overgang naar een andere belevingswereld, zeker ook in de SET- versus DET-discussie. Uiteraard moeten in een vergelijking met het buitenland ook andere factoren worden betrokken, zoals beschikbaarheid en bekostiging. Dit zou er tenslotte toe kunnen leiden dat de IVF 'uptake' verschillend is in de ons omliggende landen.

Country	Cycles	Population	Cycles/million
Austria	9721	8758000	1110
Belgium	30929	11297000	2738
Denmark	17696	5731000	3088
France	104773	64732000	1619
Italy	77559	60601000	1280
Switzerland	10960	8372000	1309
The Netherlands	27901	17018000	1639
United Kingdom	68308	65627000	1041

Tabel 1. ART in Europe, 2016: IVF uptake!

Jaar	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Cumulatieve zwangerschapscijfers (IVF/ICSI/cryo)	24,4	27,1	32,6	34,2	36,2	37,1	39,6

Tabel 2. Cumulatieve zwangerschapscijfers (IVF/ICSI/cryo) in Nederland (Met dank aan Math Pieters voor ondersteuning in de dataverwerking)

België en Denemarken staan in een dergelijke vergelijking al jaren bovenaan. Hierbij spelen verschillen in vergoedingen en acceptatie veel meer een rol dan dat deze landen een minder vruchtbare populatie zouden hebben. In Nederland is ondanks het liberale vergoedingssysteem het aantal in Nederland geregistreerde IVF-cycli als gemiddeld te betitelen in Europees verband een mooi poldermodel.

Maar hoe doen we het dan eigenlijk verder in Nederland?

Naast vergelijkingen van de percentages meerlingen ging het uiteraard ook om de succespercentages/zwangerschapscijfers. In 2019 is in Nederland is het overall zwangerschappercentage naar een nieuw recordhoogte gestegen. Het overall succespercentage (dat wil zeggen alle zwangerschappen van IVF/ICSI en cryo-cycli opgeteld) nam in 2019 ten opzichte van 2018 toe van 37,1% naar 39,6%. Een vergelijking met de oosterburen is hierbij niet goed te maken, daar het corrigeren voor patiënt karakteristieken van de Nederlandse cijfers thans (nog) niet mogelijk is.

Eén op de dertig baby's in Nederland is daarmee een IVF-kind, want het aantal IVF-baby's was met 5681 nog nooit zo hoog. Het aantal zwangerschappen dat voortkomt uit een zogeheten cryo-cyclus is toegenomen tot 2587 en daarmee inmiddels opgelopen tot ruim 47% van het totale aantal zwangerschappen na IVF of ICSI. Het volgt een Europese trend waarbij het aantal cryo-cycli inmiddels qua volume het aantal IVF-cycli is gepasseerd.

Het klinkt als open deur dat in een cryo-cyclus de hormonale belasting en de risico's voor een vrouw van een dergelijke cyclus veel lager zijn. De situatie bij onze oosterburen geeft echter aan dat wetenschap en financiële kaders elkaar dienen te versterken. Zo is het volgens Duitse collegae niet altijd 'te voorkomen' dat een jonge patiënt tijdens een verse poging drie embryo's krijgt teruggeplaatst. Het vergoeden van een TET en het niet vergoeden van een cryo ET werkt dit in de hand en wordt ook als tegenargument ingezet door de patiënt. ('Als het niet goed zou zijn, zou het toch niet vergoed worden..')

Dit onderstreept eens te meer dat we het vergoedingssysteem in Nederland moeten koesteren, en bewaken. Een onderdeel hiervan is dat we moeten kunnen laten zien wat we doen en aldus een kwaliteitsregistratie vormen die aansluit bij een Europese standaard. Dit betekent zeer zeker niet meegaan met Europese commerciële trends, maar op kwalitatieve gronden afwijken van Europese gemiddelden. Less is soms echt more, met als uitzondering een adequate registratie.

Referentie

1. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. C Wyns, C Bergh, C Calhaz-Jorge, Ch De Geyter, M S Kupka, et al., Human Reproduction Open, 2020 Jul 31. doi: 10.1093/hropen/hoaa032

Contact

dr. J.M.J. Smeenk
j.smeenk@etz.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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

Referenties pagina 56

1. De Frel DL et al. *The Impact of Obesity and Lifestyle on the Immune System and Susceptibility to Infections Such as COVID-19*. Front Nutr, 19 November 2020 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.597600>.
2. Estruch R. *Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study*. Proc Nutr Soc (2010) 69:333-40. doi:10.1017/S0029665110001539
3. Campbell JP, Turner JE. *Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan*. Front Immunol (2018) 9:1-21. doi:10.3389/fimmu.2018.00648
4. https://www.tweedekamer.nl/sites/default/files/atoms/files/briefing_rivm_07052020_jaap_van_dissel.pdf



Our man in Birmingham

Lees de nieuwste blog van Steven Giesbers over kosten en duurzaamheid op www.ntog.nl

1930-2020

Dr. Gijsbertus Hendricus Barbara (Bert) Broeders

Dr. Gijsbertus Hendricus Barbara Broeders overleed op 30 oktober 2020 op 89-jarige leeftijd.

Bert werd op 2 december 1930 geboren in de West-Brabantse gemeente Terheijden. Na de Tweede Wereldoorlog ging hij naar het internaat in Rozendaal waar hij de HBS-B afrondde. Daarna ging hij naar Utrecht om geneeskunde te studeren, als eerste uit zijn dorp die naar de universiteit ging.

Zijn eerste baan als arts was bij de R.K. Vroedvrouwschool in Heerlen. Daar ontmoette hij, zoals zijn zoon Ivo zei zijn 'muze', Tiny, met wie hij tot haar overlijden heel gelukkig was. Ze kregen twee zoons, een dochter en acht kleinkinderen.

Van Heerlen vertrokken ze naar 's-Gravenhage, waar Bert in het St. Johannes de Deo zijn opleiding tot vrouwenarts begon en later stafleid werd. Toen zijn opleider Mastboom in 1966 werd benoemd tot eerste hoogleraar obstetrie en gynaecologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen ging Bert mee en werd chef de clinique. Toen de maatschap van het Groot Ziekengasthuis (GZG) in 's-Hertogenbosch de opleidingsbevoegdheid ambieerde, benaderden zij Bert, en met zijn komst in 1969 werd de basis gelegd voor de derde afdeling van het GZG waar medisch specialisten werden opgeleid. In datzelfde jaar (op 6 juni 1969) promoveerde Bert in Utrecht op het proefschrift *Röntgencastratie wegens climacteriële bloedingen* met als promotor prof. dr. W.P. Plate.

In maart 1971 werd Bert benoemd tot B-opleider en al snel volgde de erkenning tot A-opleider (1974). Dankzij Bert werd de basis gelegd van een gerenommeerde niet-universitaire opleidingskliniek, waar hij terecht trots op was. Hij was nog een opleider van de oude stempel. We werden opgeleid volgens het gewaardeerde meester-gezelprincipe. Hij was een man van weinig

woorden die op cruciale momenten dag en nacht voor je klaarstond. Hij was een goede operateur en creëerde ook een veilig opleidingsklimaat. Als je bij een operatie iets anders deed dan hij verwachtte, kon hij zeggen: 'Is dat een nieuwe knooptechniek?' Als Bert dienst had kwam hij met regelmaat spontaan op de verloskamer poolshoogte nemen en vaak was er achteraf een goede reden. Ook als hij geen dienst had bezocht hij in de avond en in weekenden de door hem geopereerde patiënten. Binnen de Nederlandse gynaecologenwereld stond Bert bekend als een gerespecteerd en bekwaam collega.

Hij was jarenlang lid van het Concilium, waarvan hij ook een periode voorzitter was. Onder zijn leiding werd in mei 1992 in 's-Hertogenbosch het eerste landelijke en buitengewoon succesvolle NVOG-Gynaecologescongres georganiseerd, een format dat tot dit jaar stand zou houden. Hilarisch was destijds het optreden van Hans Liberg die vertelde dat hij tegen Bert zei: 'Zeg maar Hans', waarop het antwoord van Bert was: 'Dat is goed Hans, zeg maar dokter Broeders'. De tranen biggelden over Berts wangen.

Sinds het overlijden van Tiny ging Bert fysiek geleidelijk achteruit en na vijftig jaar in Vught te hebben gewoond werd hij de laatste fase van zijn leven verzorgd in de nabijheid van zijn kinderen en kleinkinderen. Hij keek tevreden terug op een welbesteed leven en had vrede met het naderend einde. Op 7 november werd conform de coronabeperkingen op passende wijze met de familie en een klein gezelschap afscheid van Bert genomen.

Herman Oosterbaan en Jan Nijhuis





Waarom een plan(e)t-based dieet een win-win-win is Spek of bonen?

dr. Anneke Kwee gynaecoloog UMC Utrecht, namens de projectgroep Gynae Goes Green

Waar vroeger de veganist werd getypeerd door zijn bord vol met grote blokken tofu en in het nieuws kwam omdat zijn kinderen ondervoed waren, zijn het nu de hippe twintigers die in dito barretjes met hun cappuccino met havermelk hun tijd vooruit zijn. Geïnspireerd door enkele boeken, documentaires en discussies, heb ik meegedaan aan Veganuary (Vegan Challenge in januari) en me verdiept in de argumenten voor en tegen een plantaardig dieet.^{1,2,3}

Is het wel gezond? Opgevoed met Joris Driepinter en 'melk is goed voor elk' is de vraag die ook mij meteen werd gesteld of je geen deficiënties oploopt met een plantaardig dieet. Het korte antwoord is: vitamine B12 is het enige wat je waarschijnlijk niet voldoende binnenkrijgt met een gebalanceerd plantaardig dieet, maar dat kan je gemakkelijk suppleren. De meeste dieren in de vee-industrie worden overigens ook uitgebreid gesuppleerd (onder andere met vitamine B12), dus het argument dat pillen niet natuurlijk zijn houdt niet echt stand. En is het dan misschien gezonder? Novak Djokovic, Lionel Messi, Louis Hamilton, de zusjes Williams, Brad Pitt en Ariana Grande: zomaar een aantal mensen die op hoog niveau presteren, zweren bij een plantaardig dieet en claimen dat hun prestaties hierdoor omhoog zijn gegaan. Een korte PubMed search laat ook een toenemend aantal artikelen zien die voordelen beschrijven van een plantaardig dieet op het gebied van vermindering van hart- en vaatziekten, obesitas, DM type 2 en verschillende vormen van kanker. Ook in onze Schijf van Vijf neemt plantaardig voedsel een steeds grotere plek in, al heeft de Nederlandse zuivel- en vleeslobby nog steeds een behoorlijke impact op ons idee van een gezond voedingspatroon. Dus, plantaardig is niet ongezond en heeft een aantal gezondheidsvoordelen ten opzichte van het gemiddelde Nederlandse voedingspatroon. En als wij de tendens van obese patiënten in

onze verloskamers en op operatietafelen zien, dan weten we zeker dat het gezonder en anders moet.⁴

Het tweede argument is de klimaatcrisis en het wereldvoedselprobleem. 85% van alle soja wordt gebruikt als veevoeder. Hiervoor worden de longen van de aarde, de oerwouden in het Amazonegebied, in rap tempo gekapt. Echte voedselverspilling zit hem in de inefficiëntie van de veeteelt. Om 1 kilo rundvlees te produceren is 15.000 liter water nodig. Rundvlees creëert 105 kilo CO₂ en gebruikt 370 m² land per 100 gram eiwit. Voor bonen, erwten en andere plantaardige eiwitten is dit slechts 0,3 kilo CO₂ (inclusief alle verwerking, verpakking en transport) en 1 m² land per 100 gram eiwit.^{5,6} Als iedereen plantaardig zou eten kunnen we gemakkelijk de hele wereldbevolking voeden en is een groot deel van de klimaatcrisis opgelost. Er kan zelfs land teruggegeven worden aan de natuur om bomen te laten groeien die CO₂ opnemen en de biodiversiteit kan weer toenemen. En dan hebben we het nog niet gehad over het effect van stikstof, fijnstof, antibioticaresistentie, landbouwbestrijdingsmiddelen, resistentie tegen schimmels en het gevaar van zoönosen, die de vee-industrie teweegbrengt.

De laatste win is dierenwelzijn. Per jaar worden wereldwijd 75 miljard dieren gehouden voor hun vlees, zuivel of eieren en 3 triljoen vissen gedood voor onze consumptie. Waarom zijn we dol op onze huisdieren en veroordelen we dierenmishandeling, maar kijken we opzij als het gaat om de dieren in de industrie? Een varken is op zijn minst net zo intelligent als een hond; het is een sociaal dier, houdt van spelen, ervaart stress en kan ook rouwen. We lijken massaal aan cognitieve dissonantie te lijden als het hierover gaat.

Gelukkig zijn er een boel nieuwe innovaties op komst, zoals melk uit gras zonder tussenkomst van een koe en het kweken van vlees, maar de weg naar de schappen in de supermarkt is nog lang. In de tussentijd kunnen wij onze verantwoor-

delijkheid nemen en een gezond voedingspatroon met veel groente en fruit en minder dierlijke producten propageren; waarmee we zorgen voor een gezonde start van de nieuwe generatie, alsook een gezonde toekomst op onze planeet. Dat dokters zich hier ook steeds meer verantwoordelijk voor voelen laten medisch specialisten uit het Zuyderland ziekenhuis zien die het manifest *Caring doctors* schreven, een initiatief dat gestalte kreeg door samenwerking met Caring Farmers en Caring Vets.⁷

Zouden we in een revolutie zitten, waarvan mensen zich over honderd jaar afvragen hoe het mogelijk is geweest dat wij dieren aten en voor ons voedsel gebruikten? Het zou zo maar kunnen, net zoals wij ons nu afvragen hoe men ooit heksen heeft kunnen verketteren, aan slavenhandel deed en vrouwen geen stemrecht gaf.

Overtuigd door alle argumenten voor, ga ik door met een plan(e)t-based dieet en ik kan zeggen dat ik me er fit bij voel. De andere win-win krijg ik op de koop toe. En mijn maaltijd bestaat zeker niet alleen uit bonen!

Referenties

1. Netflixdocumentaires: *A life on our planet*, *Cowspiracy* en *The Game Changers*.
2. Roanne van Voorst. *Ooit aten we dieren*, 2019, Carrera, ISBN 9789057599767.
3. Hanneke van Veghel. *Dieet voor een betere planeet*, 2020, Podium Uitgeverij, ISBN 9789048856411.
4. Willett W et al. *Food in the Anthropocene: the EAT-lancet commission on healthy diets from sustainable food systems*. Lancet, 2019;393:447-492.
5. Benton TG et al. *Food system impacts on biodiversity loss. Three levers for food system transformation in support of nature*. Chatham House. February 2021
6. Poore et al. *Reducing food's environmental impacts through producers and consumers*. Science 2018;360:987-992.
7. Deckers P. *Manifest Caring doctors: voor mens, dier en natuur*. Op te vragen via caringdoctors2021@icloud.com

Contact

dr. Anneke Kwee
a.kwee@umcutrecht.nl



Bevlogen of gevlogen: de specialist van de toekomst

dr. Gerbrand Zoet VAGO-clustervertegenwoordiger, cluster Utrecht

Zondagavond, NOS Journaal: nieuws uit de zorg! Niet de dagelijkse COVID-update of de perikelen rondom de 'toch-geen-lijsttrekker'-minister, maar nieuws over ons, jonge artsen. Bevlogen en bovengemiddeld trots op ons vak. Als artsen hebben we een droombaan, blijkt wel uit deze omschrijving. Toch is niet alles pais en vree.

Uit de laatste a(n)ios-enquête van *De Jonge Specialist* (DJS) blijkt dat een stijgend aantal van maar liefst een kwart van de aios overweegt te stoppen met de opleiding! Slechts 41% van de a(n)ios is tevreden met de werk-privébalans, 14% van de jonge artsen rapporteert burn-outklachten en 25% heeft te maken met intimidatie door collega's of leidinggevendenden. Verontrustende cijfers die een schril contrast vormen met de initiële bevlogenheid en trots. Cijfers die bij mij de vraag doen rijzen: wat kunnen we doen om de verstoorde werk-privébalans te herstellen? Hoe kunnen we burn-outklachten terugdringen? Hoe houd je plezier in je werk?

Deze problemen en vragen houden niet alleen individuele jonge artsen bezig, ook verschillende verenigingen en belangenbehartigers zijn actief betrokken. Binnen de gynaecologie is de VAGO het aanspreekpunt en vertegenwoordiger voor de aios. Middels de recent ingestelde commissaris Uitval willen we de ervaringen optekenen van de aios die besluiten te stoppen met de opleiding. Hiermee hopen we overeenkomstige factoren te vinden die de aanzet geven tot zo'n besluit. Bovendien kunnen we dit dan ook beter adresseren in overleg met de opleiders en in het Concilium. Wij hopen hiermee de werkomstandigheden en kwaliteit van de opleiding te verbeteren en daarmee verdere uitval te voorkomen.

VAGO

De VAGO maakt zich daarnaast sterk voor een betere persoonlijke begeleiding, bijvoorbeeld via mentoraat of door intervisie. Een mentor of coach kan een belangrijke rol spelen in het signaleren en bespreekbaar maken van problemen. Coaching kan ook bijdragen aan de mentale gezondheid en weerbaarheid van artsen.

Niet alleen de VAGO, ook de NVOG heeft gelukkig aandacht voor dit thema. Dit uit zich onder andere door de inbedding van het thema 'Bevlogen zijn, bevlogen blijven' in LOGO, het nieuwe, verbeterde landelijk opleidingsplan.

Zin in zorg

Op discipline-overstijgend niveau zijn naast DJS ook vele andere partijen betrokken. Deze partijen hebben zich samen met DJS en de VvAA eind 2019 verenigd in het initiatief Zin in Zorg: een nieuwe beweging voor mentaal fitte dokters en werkplezier (www.zininzorg.nl). Na het voeren van gesprekken met jonge artsen uit allerlei geledingen is een inventarisatie gemaakt van wat het werkplezier belemmert en waar je als jonge arts juist energie van krijgt. Aan de hand daarvan is een toekomstagenda opgesteld met concrete punten om aan te pakken in het komende jaar. Via ambassadeurs en aandacht in (en op social) media bereikt Zin in Zorg een groeiend publiek, met als inzet meer werkplezier, minder administratie en mentaal fitte dokters.

Werkomstandigheden

Terwijl ik dit stuk schrijf, besef ik hoeveel aandacht er voor dit thema is vanuit verschillende hoeken. Als jonge dokter voel ik me daardoor gesteund, ook door de generaties boven mij. Ondanks die betrokkenheid en aandacht zijn de werkomstandigheden

echter niet verbeterd. DJS vergelijkt de resultaten van hun recente enquête met die uit 2018 en wat blijkt:

- Er wordt nog evenveel overgewerkt, meestal zonder compensatie (78% van de a(n)ios).
- Opvang bij uitval van een collega, bijvoorbeeld door zwangerschap, is bij 70% niet geregeld.
- Roosters zijn regelmatig (15%) niet conform de Arbeidstijdenwet of de cao.

Deze verontrustende cijfers mogen met recht een wake-up call zijn: ondanks de inspanningen tot nu toe verbeteren de werkomstandigheden niet! Juist die werkomstandigheden spelen een rol in de overweging om te stoppen met de opleiding. Aios noemen als reden om te stoppen met de opleiding de werkdruk, de werk-privébalans, de dienstbelasting, de beperkte flexibiliteit en autonomie. Helaas bespreekt slechts 25% van de twijfelende aios dit met iemand van de opleidersgroep.

Een beter milieu begint bij jezelf

'Een beter milieu begint bij jezelf'.

Deze campagnetekst is zeker ook van toepassing op onze werkcultuur en mentale fitheid. Jonge artsen hebben behalve de verantwoordelijkheid voor hun patiënten ook een verantwoordelijkheid voor zichzelf. Vanuit de VAGO roepen we jonge artsen dan ook op om hun zorgen rondom werkomstandigheden en de werk-privébalans bespreekbaar te maken. Trek aan de bel bij je collega, partner, mentor, coach, opleider en/of VAGO-clustervertegenwoordiger. Door tijdig te signaleren kunnen we jonge artsen op individueel niveau helpen en daarnaast op lokaal, regionaal en landelijk niveau werkomstandigheden verbeteren!

Werkcultuur wordt natuurlijk niet alleen bepaald door onszelf, ook onze opleiders hebben daarin een belang-

rijke rol. Aan alle gynaecologen die aios opleiden daarom ook de oproep: heb aandacht voor werkdruk, wees alert op burn-outklachten en houd de aios bevlogen! Dat gaat verder dan het verplichte kopje 'werk-privébalans' tijdens de opleidingsvergadering. Het begint door als rolmodel zelf het goede voorbeeld te geven en door als opleidersgroep omstandigheden te creëren waarbinnen aios zichzelf kunnen zijn, met ruimte om te groeien in een veilig leerklimaat.

Trotser en tevredener

Als afsluiting deel ik graag nog positief nieuws met jullie: jonge artsen zijn trotser op het werk dat zij doen en aios zijn tevredener over de opleiding die zij volgen dan enkele jaren geleden. Laat

dit het begin zijn van méér positieve ontwikkelingen ten aanzien van bevlogenheid en voorkomen van burn-out. Als VAGO zien we daarin een duidelijke rol en we leveren graag onze bijdrage aan een positieve werkcultuur, waarin bevlogen aios met plezier naar hun werk gaan.

Referenties

1. De Jonge Specialist, 2018: *Rapport nationale a(n)ios enquête Gezond en veilig werken.*
2. De Jonge Specialist, 2020: *Rapport nationale a(n)ios enquête Gezond en veilig werken.*
3. Solms L, van Vianen AEM, Theeboom T on behalf of the Challenge & Support Research Network, et al. 2019: [11]: *Keep the fire burning: a survey study on the role of personal resources for work engagement and burnout in medical residents and specialists in the Netherlands.*

De VAGO is opgericht in 1970! Dit staat vermeld in het boek *NVOG - 125 jaar voorop in vrouwengezondheidszorg*. Wij danken collega's Hans van der Schoot, Willem Mensink, Herjan Coelingh Bennink en Louis Schellekens voor de reacties op onze vorige column. Vorig jaar was dus ons gouden jubileum. We zullen het dit jaar extra goed vieren!



Felicia Yarde namens het bestuur van de VAGO

Het LOGO portfolio – een digitale spiegel voor ontwikkeling

dr. R.A. de Leeuw *gynaecoloog Amsterdam UMC*

dr. T.A.J. Nijman *aios en bestuurslid VAGO*

mw. C. den Rooyen *onderwijskundige en projectcoördinator LOGO*

prof. dr. P.W. Teunissen *wetenschappelijk directeur en onderzoeksdirecteur SHE, School of Health Professions Education, Maastricht University*

Een nieuw curriculum komt eraan; het Landelijk Opleidingsplan Gynaecologie en Obstetrie (LOGO). Bij dit curriculum horen de nodige aanpassingen in het digitale portfolio van de aios. Een goed moment om te evalueren wat de verwachtingen en het doel van een dergelijk portfolio eigenlijk zijn.

Het gezicht van LOGO

Het portfolio waar we mee werken speelt een belangrijke rol in de opleiding. Het is de dagelijkse link tussen het curriculum op papier en de werkplek waar aios opgeleid worden. Bij een vernieuwing van het curriculum speelt het portfolio daarom een sleutelrol. Een nieuw curriculum betekent een zekere mate van verandering. LOGO bouwt voort op BOEG en in de basis zullen aios en opleiders veel herkennen vanuit BOEG in het vernieuwde curriculum.

Verschillen zijn onder andere te vinden in de indeling van *entrustable professional activities* (EPA's), een indeling van leerdoelen die niet meer de CanMEDS-terminologie hanteert en de toevoeging van thema's. Thema's zijn specifieke onderwerpen waarin aandacht is voor onder andere persoonlijke en professionele ontwikkeling. Elke persoon die opgeleid wordt of een bijdrage levert aan opleiden zou het LOGO niet alleen moeten lezen, maar zich erin moeten verdiepen om de verschillen en nuances te herkennen. Maar laten we eerlijk zijn; niet iedereen zal dit doen. Wat is de inhoud van de EPA's, voor welke bekwaamheden kan je geautoriseerd worden, hoe groeit iemand binnen de thema's en hoe kan je dat

allemaal vormgeven? Dit zijn allemaal vragen die in het LOGO beantwoord worden, maar waar het portfolio op een directere wijze sturing in kan geven. Het portfolio is het gezicht van het curriculum, dit is waar je plannen maakt, vaardigheden bewaart en je persoonlijke invulling geeft aan thema's, differentiaties en EPA's. Het is dan ook van belang dat het portfolio niet alleen functionaliteiten biedt, maar vooral ook uitleg, voorbeelden en inspiratie om het portfolio en daarmee de opleiding zo rijk mogelijk te maken.

De taken van een portfolio

Het portfolio wordt al decennia gebruikt als reflectie en evaluatie instrument¹ met een serie aan verschillende functionaliteiten. Een manier om tegen de verschillende functies aan te kijken is om deze onder te verdelen in

'persoonlijke functies' en 'formele functies'. De persoonlijke functies werken als een spiegel voor de gebruiker, ten behoeve van reflectie, verantwoording, ontwikkeling en betrokkenheid.² De formele functies zijn de administratieve taken die nodig zijn om inhoud en kwaliteit van een opleiding naar buiten te kunnen verantwoorden.

Persoonlijke functies

Een portfolio is geen doel op zich, het is een middel. Als middel ondersteunt het de opleiding door gericht duidelijk te maken wat iemand kan, welke vaardigheden eigen zijn gemaakt en wie welke mate van zelfstandigheid heeft verworven. Hier past enige onderbouwing bij in de vorm van vastgelegde ervaringen, beoordelingen en groei. Een portfolio kan hiermee inzicht geven in de ontwikkeling van een aios



en sturing bieden wanneer keuzes gemaakt worden over waar specifieke aandacht naartoe uit mag, kan of moet gaan. In LOGO is er veel ruimte voor individualisering. De thema's van LOGO ('bevlogen zijn, bevlogen blijven'; 'zinvolle zorg', 'organisatie gebonden zorg' en 'innovatie en kennis') bieden mogelijkheden voor persoonlijke groei en ontwikkeling van de aios tijdens de gehele opleiding. De uitdaging voor een portfolio is om enerzijds helder vast te leggen hoe elke aios de basis van het vak eigen maakt en anderzijds de flexibiliteit te bieden om individuele ontwikkeling te ondersteunen op een manier die bij de aios en opleiding past. Nieuwe inzichten en ideeën omtrent feedback en beoordelingen en mogelijkheden op het gebied van portfoliofunctionaliteiten kunnen hier mogelijk een plek in gaan krijgen. Zo wordt patiëntfeedback en feedbacksjablonen steeds vaker in de literatuur genoemd.^{3,4} Ook wordt het portfolio steeds belangrijker in het kader van lifelong learning. Zo kan een fellowship bijvoorbeeld al opgenomen worden in een portfolio, maar ook persoonlijke aantallen en complicaties. Een goed functionerend portfolio kan lifelong learning in alle fasen van iemands carrière ondersteunen.

Formele functies

Uiteraard heeft een portfolio ook formele functies. Een portfolio is bij-

voorbeeld een evaluatie-instrument voor de opleider. Zeker wanneer er in de opleiding bijsturing nodig is, is de opleider afhankelijk van de feedback en beoordelingen van alle collega's. Het portfolio is deels ook een kwaliteitsverantwoording over de opleiding naar buiten. Ontwikkelingen op het gebied van portfoliosystemen zijn erop gericht deze formele functies zo optimaal mogelijk in te bouwen. Integratie met andere systemen is anno 2021 een basisvoorwaarde. De federatie van medisch specialisten heeft een discipline overkoepelend online leeromgeving aangeboden. Een omgeving waar aanmelden, betalen, leren en certificeren op één plek kan. De bedoeling moet natuurlijk zijn dat online leren en certificeren gelijk gekoppeld wordt aan het portfolio. Accreditatiepunten moeten van GAIA naar het portfolio en visa versa. Dubbel werk voorkomen en overzicht op één plek.

Het digitale LOGO-portfolio

In de afgelopen maanden heeft de werkgroep LOGO gewerkt aan een programma van eisen (PvE) voor een vernieuwd portfolio voor de opleiding tot gynaecoloog. Dit PvE is tot stand gekomen door inspiratie vanuit andere specialismes, inventarisatie middels een ledenvergadering, loco-regionale brainstormen en verzoeken via de NVOG en VAGO voor feedback. Een uitgebreide lijst van wensen is verdeeld in eisen, verzoeken en wensen

welke aangeboden zal worden aan een aantal portfolioaanbieders (februari 2021). Deze zullen presenteren wat ze kunnen bieden en hoe flexibel ze kunnen zijn (maart 2021). Daarna zal een keuze gemaakt worden en gaan we (ver)bouwen (april 2021). Dit moet leiden tot een eerste testversie in augustus 2021 en we streven naar een finaal portfolio in november 2021. We zullen de stappen zo transparant mogelijk delen via de website www.nvog-logo.nl. Een breed draagvlak en enthousiaste gebruikers zijn van groot belang en we roepen iedereen die een mening, een idee of suggestie heeft op om deze met ons te delen zodat we het mee kunnen nemen. Mail ons op werkgroep@nvog-logo.nl

Referenties

1. Storey L, Haigh C. *Portfolios in professional practice*. Nurse Educ Pract. 2002;2(1):44-8.
2. Tochel C, Haig A, Hesketh A, Cadzow A, Beggs K, Colthart I, et al. *The effectiveness of portfolios for post-graduate assessment and education: BEME Guide No 12*. Med Teach. 2009;31(4):299-318.
3. Soltan M. *Patient feedback should be at the heart of the e-portfolio*. BMJ. 2017;357:j600.
4. De Swardt M, Jenkins LS, Von Pressentin KB, Mash R. *Implementing and evaluating an e-portfolio for postgraduate family medicine training in the Western Cape, South Africa*. BMC Med Educ. 2019;19(1):251.

Wat u altijd al wilde weten over MTX-gebruik bij een EUG of ZOL

drs. L.N. Verwiel *apotheker i.o., afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek*

dr. M. Cruil *klinisch apotheker, afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek*

dr. M. Lemmers *gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie*

dr. N.M. van Mello *gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie*
Allen Amsterdam UMC locatie VUmc

Methotrexaat (MTX) is voor vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap een goed alternatief voor een chirurgische interventie. Met de meest recente richtlijn *Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL)* wordt het therapeutisch inzetten van MTX vaker geïndiceerd. Dit artikel gaat in op veel voorkomende vragen uit de klinische praktijk over indiceren, voorschrijven en toedienen van MTX.

Ongeveer 1-2% van alle zwangerschappen betreft een extra uteriene graviditeit (EUG).¹ Een EUG kan leiden tot ernstige maternale morbiditeit en is wereldwijd verantwoordelijk voor 4-10% van de directe maternale sterfte.² In de Nederlandse situatie hebben vrouwen met (een verdenking op) een EUG vaak weinig klachten en betreft het eigenlijk altijd het eerste trimester. Met goede toegang tot zorg zijn zij vaak in staat om het natuurlijke beloop af te wachten.

In de NVOG-richtlijn *Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL)* van december 2016 wordt expectatief beleid en het therapeutisch inzetten van methotrexaat (MTX) vaker geïndiceerd dan voorheen voor vrouwen met geringe klachten, hCG <5000 IU/L en een verdenking EUG of ZOL.³ Systemisch MTX als behandeling voor een EUG is bewezen effectief in vergelijking tot chirurgie bij een patiënt zonder aanwijzingen van een tubaruptuur.⁴ De keerzijde van de behandeling met MTX is de kans op bijwerkingen en een langere follow-up. Te allen tijde dient voorafgaand aan MTX een vitale IUG te worden uitgesloten middels seriële hCG's en echo. Er is uitvoerig onderzoek gedaan naar de meest effectieve MTX-regimes met de minste bijwerkingen.⁵

In de klinische praktijk blijkt dat het voorschrijven en het

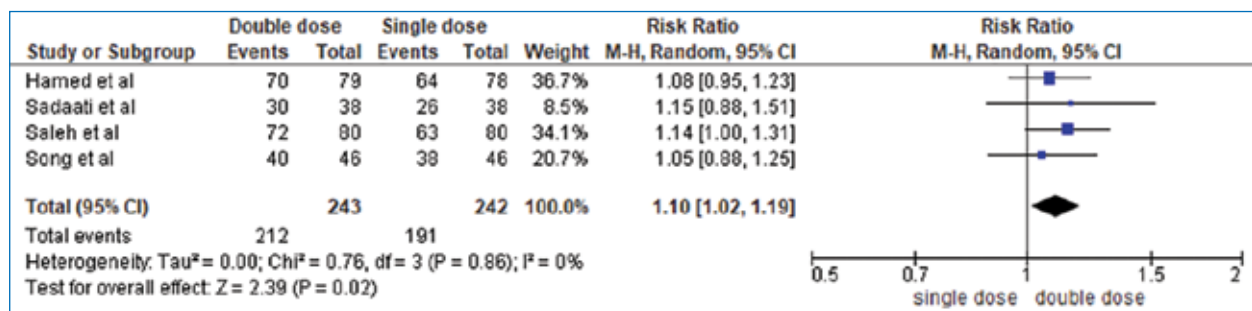
toedienen van MTX voor een EUG of ZOL regelmatig tot vragen leidt. In dit artikel hebben we samenwerking gezocht tussen klinisch apothekers en gynaecologen om veel voorkomende vragen te beantwoorden. De relevante werkinstructies en de instructies aan de vrouw komen aan bod en er wordt ingegaan op de doseerregimes van MTX.

Off-label gebruik

MTX is niet formeel geregistreerd voor de behandeling van een EUG en wordt derhalve off-label gebruikt. Aangezien MTX een cytostaticum betreft, is het bestellen en toedienen onderhevig aan restricties die per ziekenhuis kunnen verschillen. Het voorschrijven van MTX voor een EUG leidt in de praktijk vaak tot complexe organisatorische handelingen door de gynaecoloog. Tevens dient er wekelijks hCG te worden vervolgd tot <5 IE/L; dit duurt gemiddeld 6-8 weken. Het verrichten van een laparoscopische interventie kan hierdoor efficiënter lijken. Dit komt de implementatie van de huidige richtlijn, en daarmee de kwaliteit van zorg, niet ten goede.

Doseerregimes

Er zijn twee doseerregimes MTX te onderscheiden: het single dose protocol (50 mg/m² i.m.) en multiple dose protocol (1 mg/kg i.m. op dag 0, 2, 4 en 6, alternerend met folinezuur).^{3,5} In de Nederlandse richtlijn wordt bij vrouwen met een ZOL of een echografische verdenking EUG met persistent en plateauend serum-hCG van respectievelijk 2000-5000 IE/L of 1500-5000 IE/L het single dose protocol geadviseerd.³ Dit is gebaseerd op een meta-analyse van RCT's. Deze laat zien dat er geen significant verschil is in effectiviteit, bijwerkingen en toekomstige fertiliteit bij een enkele



Figuur 1. Meta-analyse resultaten van de effectiviteit van behandeling met het single dose protocol versus het double dose protocol

dosis MTX vergeleken met meerdere doses MTX. Wel was de tijdsduur tot een onmeetbare waarde van serum-hCG iets langer bij het single dose protocol dan bij het multiple dose protocol. Het toedienen van MTX in een enkele dosis geeft vanzelfsprekend een kortere behandelingsduur dan wanneer meerdere doses worden toegediend en kan hiermee dus patiëntvriendelijker en kostenbesparend zijn. Voor de werkgroep zijn dit argumenten om het single dose protocol aan te bevelen bij de behandeling van een EUG.⁶ Bij een persistente ZOL of EUG met een serum-hCG >5000 IE/L, waarbij bijvoorbeeld sprake is van een contra-indicatie voor een operatieve behandeling, wordt een multiple dose protocol geadviseerd.⁶

Een door de auteurs verrichte update van de literatuur sinds het verschijnen van de Nederlandse richtlijn in 2016, laat een potentieel voordeel zien voor een derde alternatief doseerregime: het double dose protocol (50 mg/m² MTX op dag 0 en 2). Een meta-analyse van de vier RCT's waarbij het single dose MTX protocol vergeleken is met het double dose MTX protocol laat zien dat er een significant verschil is in effectiviteit van de behandeling in het voordeel van het double dose protocol (RR 1,10; 95% BHI 1,02-1,19; p=0,02; I²=0%) (figuur 1). Er komen niet meer bijwerkingen voor bij vrouwen die het double dose regime ondergingen in vergelijking met het single dose protocol (RR 1,35; 95% BHI 1,00-1,82; p=0,05; I²=0%) (figuur 2). De vier meest voorkomende bijwerkingen betroffen buikpijn, gastrointestinale symptomen, mucositis en verhoogde leverenzymen. Verder zijn ook haarverlies, trombocytopenie en leukopenie gemeld.⁶⁻⁹

Het double dose protocol blijkt effectiever dan het single dose protocol en zou overwogen kunnen worden in de behandeling van een EUG. Er is bovendien geen verschil gevonden in het aantal bijwerkingen tussen het double dose protocol en single dose protocol.

Klinische protocollen

De individuele dosering van MTX kan op meerdere manieren worden berekend: in mg/m² en mg/kg. Er is bij ons weten geen onderzoek gedaan waarin dosering op basis van mg/m² en mg/kg direct is vergeleken. In de NVOG-richtlijn wordt het type dosering (mg/m² of mg/kg) aangehouden dat in de klinische protocollen van de verschenen RCT's gebruikt wordt: mg/m² in het geval van single of double dose protocol en mg/kg bij multiple dose protocol.

Per toediening wordt een maximale dosering van 100 mg MTX gehanteerd. Er is geen literatuur bekend die het hantieren van deze maximale dosering voor deze indicatie onderschrijft.

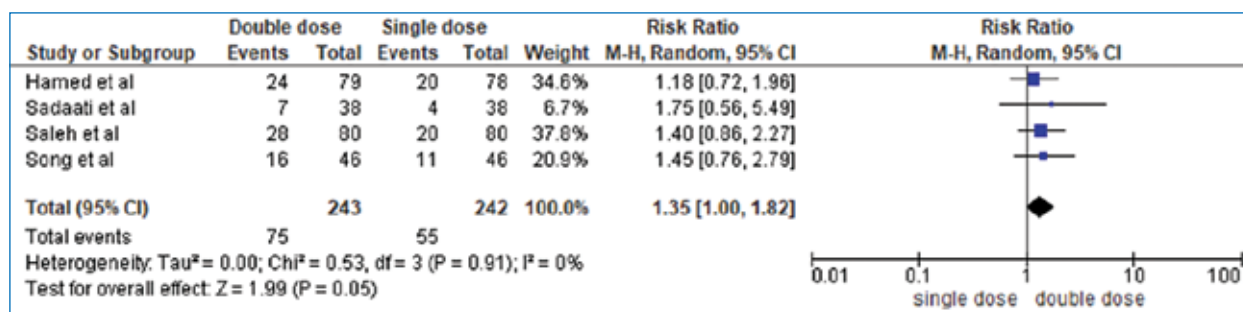
In figuur 3 zijn de doseringen van beide berekeningen voor de dosering uitgezet, waarbij de lichtblauwe lijn de MTX-dosering volgens mg/m² weergeeft bij zeer kleine vrouwen en de oranje lijn bij zeer lange vrouwen. De ruimte tussen deze lijnen schetst de mogelijke MTX-doseringen afhankelijk van het lichaamsoppervlakte. De gele lijn geeft de MTX-dosering weer afhankelijk van het lichaamsgewicht. De grijze en donkerblauwe stippen geven een verschil van 25 mg MTX weer tussen de dosering volgens het single/double dose en multiple dose protocol voor de gemiddelde Nederlandse vrouw >20 jaar (167,3 cm en 71,3 kg). De dosering MTX op basis van lichaamsoppervlakte (zoals bij single/double dose) is dus hoger dan die op basis van lichaamsgewicht (multiple dose). Het is dus van belang om voor elke indicatie de juiste berekening toe te passen.

In het multiple dose protocol is alternerend folinezuur therapie opgenomen in het behandelplan om bijwerkingen te beperken. In een prospectieve studie, waarbij het double dose protocol gehanteerd is, werd geen noodzaak gevonden tot het inzetten van folinezuur rescue therapie.⁹ In het single dose protocol wordt folinezuur rescue therapie niet aangeraden. Ook niet wanneer er een herhaalde gift MTX geïndiceerd is.¹⁰ Folinezuur rescue therapie moet wel overwogen worden indien er MTX-gerelateerde bijwerkingen optreden.

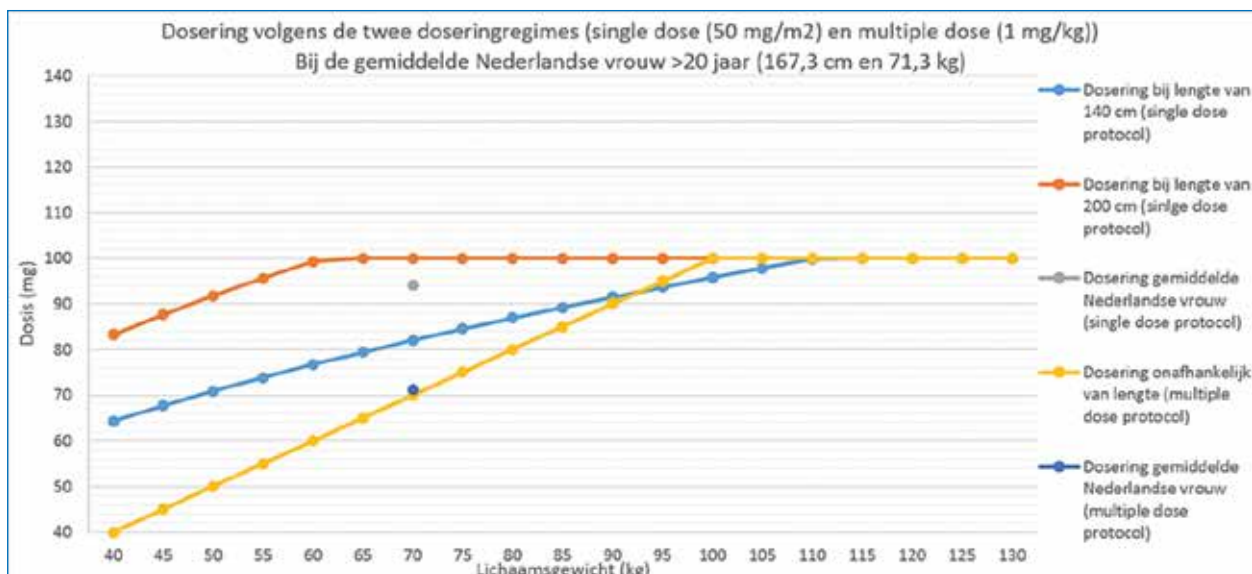
Nieuwe zwangerschap

Een nadeel van MTX ten opzichte van chirurgie is het advies om tot drie maanden na de toediening van MTX niet zwanger te worden. Deze periode van drie maanden is gebaseerd op dierstudies die teratogeniciteit aantoonde en op gegevens van een beperkt aantal zwangere vrouwen die tijdens de zwangerschap (postconceptie) waren blootgesteld aan MTX. Hierbij werd een verhoogde incidentie (1:14) van malformaties (craniaal, cardiovasculair, centraal zenuwstelsel en ter hoogte van de extremiteiten) gezien. Ook foetaal overlijden is gemeld.¹³

In een Franse studie is gekeken naar het effect van blootstelling aan een lage dosis MTX (maximaal 30 mg/week) in de twaalf weken voorafgaand aan conceptie op het verloop van de zwangerschap. Vrouwen die preconceptioneel (tien weken voor de laatste menstruatie (ELM) tot dertien dagen



Figuur 2. Meta-analyse resultaten van de bijwerkingen bij behandeling met het single dose protocol versus het double dose protocol



Figuur 3. Dosering volgens het single dose en multiple dose protocol

na de laatste menstruatie) waren blootgesteld aan MTX werden vergeleken met vrouwen die blootgesteld waren aan MTX na conceptie (>1 dosis veertien dagen na de ELM) en twee controlegroepen (controlegroep 1: zwangere vrouwen met reuma of inflammatoire ziekten die hiervoor een andere behandeling dan MTX of geen behandeling ontvingen en controlegroep 2: zwangere vrouwen zonder auto-immuunziekte). Er werd geen verschil gezien in het aantal miskramen of het risico op ernstige aangeboren afwijkingen tussen de groep die preconceptieel MTX had gebruikt en de twee controlegroepen. Ook was er geen verschil in zwangerschapsduur en geboortegewicht. Bij zwangere vrouwen die na conceptie MTX in een normale dosering voor reuma hadden gebruikt, werd een hoger aantal ernstige aangeboren afwijkingen en miskramen gezien.¹³

Een internationaal panel van reumatologen heeft geadviseerd MTX minimaal drie maanden voor conceptie te staken.¹⁴ In hoeverre deze gegevens vanuit de reumatologie kunnen worden geëxtrapoleerd naar het gebruik in de gynaecologie is niet met zekerheid te zeggen: de toedieningsroute is anders en de in de gynaecologie gebruikte doseringen zijn hoger. Alle Europese fabrikanten van MTX houden zelfs een termijn van zes maanden aan waarin zwangerschap vermeden moet worden, zoals ook getoetst door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

In een retrospectieve studie is gekeken of een enkele of herhaalde gift MTX van 50 mg/m² voor de behandeling van een EUG resulteerde in teratogeniciteit of miskraam in de zwangerschap volgend op de behandeling. Vrouwen die zwanger werden <6 maanden na de laatste behandeling met MTX (3,6 +/- 1,7 maanden, n=45) werden vergeleken met vrouwen die >6 maanden na de laatste behandeling met MTX (23,6 +/- 14,7 maanden, n=80) zwanger werden. Het aantal aangeboren afwijkingen en miskramen was vergelijkbaar in beide groepen (OR 1,003; 95% BHI 0,98-1,02). Volgens een logistische regressieanalyse had het interval tussen de behandeling met MTX voor een EUG en de volgende zwangerschap geen invloed op de uitkomst van deze zwangerschap. De resulta-

ten van deze studie bevestigen dat conceptie binnen zes maanden na behandeling met MTX veilig is en niet gepaard gaat met een hoger risico op aangeboren afwijkingen of miskramen.¹⁵ In de NVOG-richtlijn EUG en ZOL wordt aanbevolen na een MTX-behandeling drie maanden te wachten met een volgende zwangerschap.³

EU-richtlijn

Methotrexaat is een cytotoxisch geneesmiddel. Het valt in de klasse CMR-stoffen (C=cytotoxisch, M=mutageen, R=reprotoxisch). Voor het werken met deze klasse stoffen geldt de EU-richtlijn voor 'the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work' met als doel de blootstelling van gezondheidsmedewerkers aan (potentieel) cytotoxische stoffen zo ver als mogelijk te beperken.¹¹ De arbeidsomstandigheden (ARBO-)catalogi schrijven voor dat cytostatica centraal in een speciaal daartoe aangewezen ruimte in de apotheek klaargemaakt moeten worden. De ziekenhuisapotheken in Nederland beschikken over zulke bereidingsruimten. Er is vaak een druk programma van bereidingen voor de oncologische afdelingen van het ziekenhuis, dat niet op elk moment onderbroken kan worden. Vandaar dat bij een ad hoc-aanvraag voor een MTX-injectie deze niet altijd direct geleverd kan worden.

Ook bij het toedienen van CMR-stoffen moet de EU-richtlijn in acht worden genomen. De maatregelen zijn landelijk geharmoniseerd in de *Handreiking veilig omgaan met cytostatica*.¹² De meeste ziekenhuizen hanteren het principe dat voor cytostaticoedieningen een verpleegkundige getraind moet zijn. Ook dokters mogen cytostatica toedienen. De richtlijnen bij het intramusculair toedienen staan verkort weergegeven in tabel 1. Bij het morsen of stukgaan van de injectiespuit dient er direct gespoeld worden met veel water en zeep. De besmetting kan daarna worden opgeruimd met behulp van een cytostatica calamiteitenset (ook wel spillbox genoemd), te verkrijgen via de ziekenhuisapothek.

Als een patiënt opgenomen is of wordt <7 dagen na toediening van MTX, dan is het van belang dat het verpleegkundig

Tabel 1. Veiligheidsmaatregelen bij intramusculair toedienen methotrexaat

Onderdeel: Injecteren
Injectie wordt gegeven door een arts of een oncologieverpleegkundige
Voorkomen van blootstelling tijdens aankoppelen van de naald: spuit door apotheek af te leveren met veiligheidsdopje (bij voorkeur voorzien van een terugslagventiel)
Persoonlijke beschermingsmiddelen gynaecoloog: handschoenen
Gebruik een disposable onderlegger onder de patiënt
Gebruik een disposable onderlegger onder de spuit indien deze van tevoren uit de omverpakking wordt gehaald
Ontlucht de spuit niet
Zorg dat een naaldencontainer klaarstaat
Houd tijdens het terugtrekken van de naald een gaasje bij de injectieplaats in verband met druppels
Onderdeel: Na het injecteren
Deponeer de spuit incl. naald en gaasje na toediening in een naaldencontainer
Indien niet volledig is toegediend moet de spuit met restant MTX met het speciale ziekenhuisafval worden afgevoerd
Werp alle disposable materialen bij het speciaal ziekenhuisafval

personeel op de hoogte wordt gebracht van het feit dat er met MTX is behandeld. Er gelden namelijk speciale regels met betrekking tot wassen en toiletgebruik en er is een aparte wasgang voor het beddengoed van opgenomen patiënten die recent behandeld zijn met cytostatica. Meer informatie hierover is te vinden in de eerdergenoemde handreiking.¹²

Thuisinstructies

De maatregelen voor thuis zijn veel minder stringent dan de maatregelen voor gezondheidsmedewerkers. De behandelde vrouwen mogen dan ook gewoon aangeraakt worden door hun naasten zonder beschermingsmiddelen. Voor MTX geldt dat de besmette periode voor urine 72 uur is en voor feces 7 dagen. De volgende tips zijn handig om mee te geven aan de patiënt:

- Knuffelen, zoenen, intimiteit en lichamelijk contact hoeft niet vermeden te worden.
- Het is niet bekend in welke mate MTX opgenomen wordt in het slijmvlies van de vagina. Het is echter al het advies om gedurende de behandeling van een EUG met MTX geen coïtus te hebben in verband met mogelijk risico op tubaruptuur.
- Na toiletgebruik 2x doorspoelen met gesloten toiletdeksel en daarna goed de handen wassen.
- Persoonlijke handdoeken gebruiken na douche/bad.
- Geen foliumzuurbevattende (vitamine)preparaten innemen.

Referenties

- San Lazaro Campillo IS, Meaney S, O'Donoghue K, Corcoran P. *Ectopic pregnancy hospitalisations: A national population-based study of rates, management and outcomes.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:174-179.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.

Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG; 2012 Dec.

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn: Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap Onbekende Locatie (ZOL)*. Laatst beoordeeld op: 01-12-2016. Beschikbaar via: www.richtlijndatabase.nl. Geraadpleegd op: 14-02-2019.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. *Interventions for tubal ectopic pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD000324.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 193: *Tubal Ectopic Pregnancy.* Obstet Gynecol. 2018 Mar;131(3):e91-e103.
- Song, T., Kim, M. K., Kim, M. L., Jung, Y. W., Yun, B. S., & Seong, S. J. (2016). *Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial.* Hum Reprod, 31(2), 332-338.
- Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AAE, et al. (2016) *Double versus single dose methotrexate regimens in management of undisturbed ectopic pregnancy.* Crit Care Obst&Gyne, 2:6.
- Saadati, N., Najafian, M., Masihi, S., Safiary, S., & Abedi, P. (2015). *Comparison of Two Different Protocols of Methotrexate Therapy in Medical Management of Ectopic Pregnancy.* Iran Red Crescent Med J, 17(12), e20147.
- Hamed, H. O., Ahmed, S. R., & Alghasham, A. A. (2012). *Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy.* Int J Gynaecol Obstet, 116(1), 67-71.
- Barnhart K et al. *Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy.* Fertil Steril. 2007 Feb;87(2):250-6.
- Directive 2004/37/EC of the European parliament and of the council on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Council Directive 89/391/EEC).* 29 April 2004. Official Journal of the European Union L 158 of 30 April 2004.
- Handreiking veilig omgaan met cytostatica.* 1 Augustus 2015. www.oncoline.nl
- Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N. et al. *Rheumatoid Arthritis. Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study.* Arthritis Rheumatol. 2014; 66(5): 1101-1110.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. *Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative.* Ann Rheum Dis 2009; 68: 1086-93.
- Svirsky R, et al. *The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy.* Reprod Toxicol 2009;27(1):85-7.

Samenvatting

Methotrexaat (MTX) is voor vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap een goede behandeling. Met de meest recente richtlijn Tubulaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL) wordt het therapeutisch inzetten van MTX tot hCG-waardes van 5000 IU/L geadviseerd. Uiteraard bij patiënten die geen aanwijzingen hebben voor een tubaruptuur en bij wie een intacte intra-uteriene zwangerschap is uitgesloten. Dit artikel gaat in op veel voorkomende vragen uit de klinische praktijk over de dosering, farmacologische overwegingen, voorzorgsmaatregelen en toedienen van MTX.

Trefwoorden

Methotrexaat, extra uteriene graviditeit, bijwerkingen, CMR-stoffen, teratogeniciteit

Summary

Methotrexate is an effective treatment for women with an ectopic pregnancy. The Dutch national guideline on Pregnancy of Unknown Location and Ectopic pregnancy advises to treat women upto serum hCG values of 5000 IU/L. Obviously only in women without any sign of tubal rupture, and in whom an viable intra-uterine pregnancy is ruled out. This article tries to answer commonly asked questions from clinical practice on dose regimens, pharmacological considerations, precautions and administration of Methotrexate.

Keywords

Methotrexate, extra-uterine pregnancy, side-effects, teratogenicity

Contact

Norah van Mello, n.vanmello@amsterdamumc.nl

Verklaring belangenverstremgeling

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

Herhaald implantatiefalen: de baarmoeder bepaalt?

drs. L. Stevens Brentjens IVF-arts

K. Schuurkes student geneeskunde

dr. J. den Hartog gynaecoloog

dr. A. Romano onderzoeker

dr. R. van Golde gynaecoloog

Allen MUMC+ en GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center, Maastricht

Het is 2030. Mw. Houben heeft haar eerste IVF-pogingen ondergaan, zonder resultaat. Haar behandelend arts heeft een vragenlijst, bloed, vaginaal slijm en een endometriumbiopsie afgenomen. Ze krijgt een bericht van het IVF-centrum. Op basis van haar waarden lijkt de eerstvolgende menstruatie het meest gunstige moment om te starten met de volgende IVF-poging. De kans op zwangerschap zou dan 40% zijn. Een opluchting, want drie maanden geleden waren haar waarden ongunstig en was de bijbehorende kans op zwangerschap 10%. Ze besloot in overleg met haar arts eerst aan de slag te gaan met een persoonlijk behandelplan.

Implantatie

Implantatie omvat het proces van appositie, adhesie en invasie van een embryo in het endometrium en wordt uiteindelijk aangetoond door de aanwezigheid van humaan choriongonadotrofine (hCG) in matернаal serum. Verschillende moleculaire en cellulaire processen die resulteren in groei en differentiatie van het endometrium liggen ten grondslag aan een geslaagde implantatie. Adhesie van de blastocyst aan een receptief endometrium is mogelijk als er sprake is van synchronisatie tussen beide.¹

Hoewel er sinds de introductie van geassisteerde voortplantingstechnieken (*assisted reproductive techniques*, ART) veel progressie is geboekt in zwangerschapskansen, is er over de specifieke kenmerken die het endometrium moet bezitten om ontvankelijk te zijn voor implantatie nog weinig bekend. De mens heeft in vergelijking met andere soorten een relatief inefficiënte voorplanting. De maximale kans op conceptie wordt geschat op 30% per cyclus. Slechts 50-60% van de concepties ontwikkelen zich tot een zwangerschapsduur van meer dan 20 weken. Geschat wordt dat de verloren zwangerschappen in 75% van de gevallen veroorzaakt worden door een niet-succesvolle implantatie, vóórdat deze zich klinisch uit.² Humane embryo's hebben een relatief hoger percentage meiotische fouten (10-50%) dan de embryo's van muizen (2%), of de fruitvlieg (<1%). Niet alleen in natuurlijke cycli, maar ook bij ART is implantatiefalen de limiterende factor. Wanneer er na meerdere embryoterugplaatsingen geen implantatie optreedt, wordt dit herhaald implantatiefalen (*recurrent of repeated implantation failure*; RIF) genoemd. De prevalentie wordt geschat op 15% bij vrouwen die een IVF-behandeling ondergaan.³ Er bestaan verschil-

lende definities van RIF, gebaseerd op het aantal eerdere IVF-pogingen, het aantal teruggeplaatste embryo's (vers en/of ingevroren en ontdood) en/of de embryokwaliteit.⁴ In het MUMC+ wordt de definitie van Thornhill et al. (2005) gehanteerd: 'tenminste drie embryoterugplaatsingen met embryo's van hoge kwaliteit of de terugplaatsing van tenminste tien embryo's in meerdere terugplaatsingen'.⁵

RIF is géén eenduidig ziektebeeld met een enkelvoudige oorzaak. Er kan eenvoudigweg sprake zijn van een kansspel dat ongunstig heeft uitgepakt: bij een kans van 30% op zwangerschap na een terugplaatsing verwacht je, na drie terugplaatsingen dat alleen op basis van kans, 34,3% van de patiënten niet zwanger zal zijn geworden. Na vijf terugplaatsingen daalt dit aantal naar 16,8% (figuur 1). Dit kansspel bepaalt echter niet volledig de kans op implantatiefalen: ook embryokwaliteit speelt hierbij een belangrijke rol. Verstoorde embryo-ontwikkeling of aneuploidie kunnen de kans op succes verlagen en daarmee implantatiefalen waarschijnlijker maken (figuur 1). Andere factoren geassocieerd met RIF zijn uteriene afwijkingen (onder andere congenitale afwijkingen, poliepen, myomen, adhesies, hydrosalpingen en endometriose), verhoogde maternale leeftijd, infectieuze of immunologische oorzaken, een verstoord microbiom, een verstoorde ontvankelijkheid van het endometrium en een ongunstige lifestyle (BMI, roken, stress).^{6,7}

Ingewikkeld is dat patiënten bij wie IVF herhaaldelijk niet slaagt, het gevoel dat er 'iets anders' gedaan moet worden, sterk toeneemt met elke niet-geslaagde terugplaatsing. De frustrerende en teleurstellende uitkomst van een negatieve zwangerschapstest en het gebrek aan *evidence based* behan-

Tabel 1. Waarschijnlijkheid van implantatiefalen gebaseerd op hypothetische kans

Aantal terugplaatsingen	30% succeskans per terugplaatsing	10% succeskans per terugplaatsing
2	49,0%	81,0%
3	34,4%	72,9%
4	24,0%	65,6%
5	16,8%	59,0%

Een voorbeeld van de kans op het niet optreden van innesteling bij een 30% succeskans na embryotransfer (ET) en 10% succeskans na ET (kans op falen betreft respectievelijk = 0,7^{ET} en 0,9^{ET})⁸

delmethoden, maakt dat patiënt en hulpverlener geneigd kunnen zijn om gebruik te maken van behandelmethoden die veelal empirisch onderbouwd zijn. Wetenschappelijk bewijs over deze methoden is er vaak niet of er is zelfs bekend dat het geen effect heeft. Het belang van wetenschappelijk onderzoek naar factoren die RIF veroorzaken wordt hiermee onderstreept. Het wetenschappelijk onderzoek dat momenteel wordt uitgevoerd in het MUMC+ richt zich op de mogelijke dysfunctie van het endometrium in patiënten met RIF. Een inadequate functie van het endometrium kan de communicatie met het embryo - en dientengevolge de innesteling daarvan - verstoren.

Regulatie van het endometrium

Endocrinologie en intracrinologie

Om implantatie mogelijk te maken zijn oestradiol en progesteron de twee belangrijkste hormonen. Deze hormonen binden aan hun kernreceptor nadat ze vanuit het ovarium, via de circulatie, het endometrium hebben bereikt. Oestradiol zorgt voor proliferatie en voorbereiding van het endometrium om te reageren op progesteron en het endometrium ontvankelijk te maken voor een embryo. Progesteron, gemaakt door het corpus luteum, bereidt het baarmoederslijmvlies voor op innesteling en is vereist voor decidualisatie en het behoud van de vroege zwangerschap. De ontvankelijke fase wordt het *window of implantation* (WOI) genoemd, op dag 19 t/m 24 in een regelmatige menstruele cyclus van 28 dagen.^{9,10} In het endometriumweefsel van IVF-patiënten gedurende het WOI, worden andere hormoonconcentraties gezien dan in het bloed. Dit komt omdat hormoonprecursors uit het bloed omgezet kunnen worden tot actieve metabolieten door middel van enzymen, aanwezig in het endometrium. Deze alternatieve route van lokale hormonale synthese wordt intracrinologie genoemd, in tegenstelling tot endocrinologie, waarbij het hormoon wordt gemaakt door een hormoonproducerende klier.^{11,12}

De rol van intracrinologie werd reeds beschreven in patiënten met endometriose en endometriumcarcinomen, waarbij werd gezien dat een verstoorde lokale regulatie kan bijdragen aan de ernst van de ziekte. De rol van intracrinologie in implantatie is nog niet bestudeerd in IVF-patiënten, maar wordt wel geassocieerd met decidualisatie en implantatie. Afwijkingen van de intracrinologie kunnen de WOI mogelijk verstoren en leiden tot herhaald implantatiefalen.

Het vaginale microbiom

Het humane microbiom (de micro-organismen aanwezig in ons lichaam) bevindt zich onder andere in de darmen, huid en luchtwegen maar ook in het urogenitale stelsel. Micro-organismen in het vrouwelijke urogenitale stelsel omvatten 9% van het totaal aantal micro-organismen in ons lichaam. *Lactobacilli* omvatten 95% van het totaal aantal bacteriën in het vrouwelijke voortplantingsstelsel, maar ook *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Actinobacterium*, *Firmicutes*, *Sneathia* en *Anaerococcus* zijn aangetoond.¹³ De compositie van het vaginale microbiom wordt geassocieerd met de kans om niet zwanger te worden na een IVF-behandeling. Koedooder *et al.* bepaalde het vaginale microbiom van

303 vrouwen in Nederland die hun eerste IVF- of ICSI-behandeling zouden ondergaan. Vrouwen met een laag percentage *Lactobacillus* bleken minder kans te hebben om zwanger te worden van hun eerste IVF- of ICSI-poging. Hun waarnemingen resulteerden in een voorspellend algoritme voor een ongunstig microbiomprofiel: *Lactobacillus* <20%, *Lactobacillus jensenii* >35%, de aanwezigheid van *Gardnerella vaginalis* of proteobacteriën >28%. Daarnaast bleek de mate van dominantie van *Lactobacillus* geassocieerd met zwangerschapskans. Vrouwen met een gunstig profiel en <60% *Lactobacillus crispatus* hadden 53% zwangerschapskans, terwijl dit bij vrouwen met ≥60% *Lactobacillus crispatus* verminderde tot 24%. Vrouwen met ≥60% *Lactobacillus iners* hadden 50% kans op zwangerschap.¹⁴

Micro-organismen lijken zich echter niet te beperken tot de vagina. In de ovaria, tubae uterina en uterus, lang beschouwd als steriel, werden de afgelopen jaren ook *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, proteobacteria en actinobacteria aangetoond, zij het in sterk verminderde mate (10.000 keer minder dan in de vagina).¹⁵ Tijdens een IVF-behandeling werd er een hogere kans op implantatie gezien bij vrouwen met een *Lactobacillus*-dominant endometrium vergeleken met vrouwen met een niet *Lactobacillus*-dominant endometrium (60,7% vs. 23,1%). Het nadelige effect op de implantatie was het meest duidelijk bij vrouwen met hoge percentages *Gardnerella* en *Streptococcus*.¹⁶

Het is nog onduidelijk hoe de aan- of afwezigheid of de verhouding van bacteriën in het voortplantingssysteem - vagina dan wel endometrium - de implantatiekans veranderen, en of er sprake is van een causale relatie. Hypothetisch zouden de karakteristieken van een bacteriestreng, zoals de melkzuurproducerende capaciteit, een rol kunnen spelen in het activeren van het immuunsysteem en hiermee de kans op implantatie moduleren. Anderzijds zou het microbiom ook een indirecte weergave kunnen zijn van een ander mechanisme dat zorgt voor een verlaagde implantatiekans. Bijvoorbeeld: in postmenopauzale vrouwen is er vanwege een verlaagde oestrogeenconcentratie sprake van een verhoogde vaginale pH, wat zorgt voor een andere bacteriële kolonisatie.¹⁷

Immunologie

Er gaat veel aandacht uit naar de rol van het immuunsysteem in het endometrium van patiënten bij wie de implantatie faalt, zowel bij RIF-patiënten als bij patiënten met herhaalde miskramen. Het immuunsysteem moet immers in staat zijn het semi-allogene embryo met vreemde paternale antigenen te herkennen en een afstotingsreactie zien te voorkomen. Uteriene *natural killer* (uNK) cellen bevinden zich rondom arteriën op de plek van implantatie. Zij zijn van belang voor de tolerantie van het endometrium ten opzichte van het embryo.¹⁸ Het stijgende progesteron in de luteale fase, gedurende het WOI, leidt tot een forse toename van de hoeveelheid uNK-cellen in het endometrium om de overheersende leukocytenpopulatie te worden.¹⁹ Hoewel de hoeveelheid uNK-cellen in het endometrium cyclisch verandert, is het nog onbekend of een verstoorde hormoonbalans leidt tot een veranderde uNK-cel populatie. Door de rol van uNK-cel-

len in de vasculaire remodelering van het endometrium en decidaal weefsel, worden zij in verband gebracht met implantatiefalen en herhaalde miskramen, maar de tot nu toe beschikbare data zijn conflicterend.^{20,21} Hoewel er nog weinig wetenschappelijk bewijs is dat immuunsysteem-modulerende behandelingen de kans op RIF en herhaalde miskramen verkleint, worden dergelijke therapieën wel al in de praktijk gebruikt.²²

Vraag naar add-ons

Fertiliteitspatiënten in het algemeen, en RIF-patiënten in het bijzonder, ervaren vaak een verhoogde mate van stress over het nog niet zwanger zijn ondanks meerdere behandelingen en over de onzekere uitkomst van toekomstige behandelingen. Een deel van de RIF-patiënten, en soms ook hun behandelers, kan zich niet goed neerleggen bij het voortzetten van hetzelfde en eerder niet-succesvolle behandelregime. Er is dan ook vraag naar én aanbod van aanvullende diagnostiek en therapie (*add-ons* als aanvulling op de reguliere behandeling), soms in een andere kliniek in binnen- of buitenland en vaak op eigen kosten. Voorbeelden van dergelijke *add-ons* zijn *assisted hatching*, *endometrial scratching* en pre-implantatie genetische screening. Het bewijs dat deze *add-ons* zinvol, effectief en niet schadelijk zijn, ontbreekt veelal. De medische en ethische juistheid van het aanbieden en toepassen van *add-ons* is dan ook discutabel.^{23,24} Door de Engelse Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) werd voor patiënten een stoplichtsysteem ontwikkeld, welke het makkelijker maakt om het wetenschappelijk bewijs voor bekende *add-ons* te interpreteren. Géén van de *add-ons* werd als 'groen' en dus als zinvol gekenmerkt.

Themaspreekuur Implantatie MUMC+

Om gehoor te geven aan de meest gestelde vraag 'Waarom is de behandeling tot nog toe niet gelukt?' startte het MUMC+ in 2019 met het themaspreekuur Implantatie. We merkten specifiek bij patiënten met RIF dat zij veel vragen hebben over de zinvolheid van *add-ons* en behoefte hebben aan evaluatie. Op het themaspreekuur wordt uitgebreid stilgestaan bij de behandelgeschiedenis en lifestyle van de patiënt, informatie gegeven over feiten en fabels rondom implantatie(falen), en ingegaan op de behoefte aan psychosociale zorg. Daarnaast worden factoren bekeken die mogelijk een rol spelen bij implantatie. Door middel van een gestructureerde vragenlijst wordt informatie verkregen omtrent lifestyle, het voedingspatroon, eventuele obstetrische voorgeschiedenis en behandelgeschiedenis. Aanvullend onderzoek vindt plaats in de vorm van een bloeddruk- en polsmeting en uitgebreide gynaecologische echo met aandacht voor het cavum uteri, weerstand van de aa. uterina (*pulsatility index*) en ovaria. In bloed worden vitamine D, progesteron, oestradiol, de schildklierfunctie en prolactine bepaald. De onderzoeken en afnames vinden altijd midluteaal, vijf tot acht dagen na de LH-piek plaats. Voor een aantal van deze factoren bestaat er op dit moment nog discussie over de mogelijke rol bij implantatiefalen. Er wordt toestemming gevraagd deze gegevens op te slaan in een database, zodat wetenschappelijk onderzoek met nieuwe hypothesen

in de toekomst mogelijk is.

Patiënten tussen de 18 en 38 jaar met minimaal drie terugplaatsingen van een hoog-kwaliteit embryo of met minimaal tien terugplaatsingen ongeacht de embryo-kwaliteit (RIF-criteria op basis van Thornhill *et al.*⁵) wordt tevens gevraagd om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek om de klinische vaststellingen te koppelen aan nieuwe wetenschappelijke inzichten. In de MURIM-studie (Multidisciplinary research on Repeated Implantation Failure and Recurrent Miscarriages) wordt endometriumweefsel, perifere bloed, menstrueel bloed en vaginaal slijm van RIF-patiënten afgenomen en opgeslagen in de biobank. Het materiaal zal gebruikt worden om de aanwezigheid van uNK-cellen, de hormonale regulatie en het microbiom te analyseren. Patiënten worden geïnformeerd dat deelname aan dit wetenschappelijk onderzoek wellicht geen voordeel oplevert voor hun eigen zwangerschapskansen en ontvangen een compensatie voor deelname. Deze wetenschappelijke screening van RIF-patiënten wordt ook uitgevoerd bij patiënten met herhaalde miskramen, omdat gedacht wordt dat zij het andere uiterste van het implantatiespectrum representeren. Daarnaast worden verondersteld fertiele vrouwen geïncludeerd, dit betreft een groep patiënten die start met IVF/ICSI vanwege een dubbelzijdige tubafactor of azoöspermie, of vrouwen welke het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde bezoeken omwille van pre-implantatie genetische testing (PGT). Patiënten kunnen verwezen worden vanuit ons eigen Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde of vanuit een IVF-centrum elders in Nederland. Deze nationale samenwerking is nodig, omdat onderzoek naar implantatiefalen exploratief is en daarvoor een groot aantal inclusies nodig is.

Discussie

Om de kans op zwangerschap van een IVF-behandeling te vergroten, is de grootste winst nog te behalen in het verkrijgen van een hoger percentage implantatie. De patiënten met RIF vormen een heterogene groep, omdat implantatiefalen zoveel verschillende oorzaken kent en ook fysiologisch kan voorkomen. Daarom is het belangrijk de RIF-patiënt goed te kunnen fenotyperen en onderzoek te doen naar een eventuele onderliggende pathologie. Hoe de toekomst eruit gaat zien voor patiënten met RIF, is nog speculatief. Willen we de zorg voor RIF-patiënten inrichten als een stop-or-go-moment, waarbij we bij ongunstige parameters moeten overwegen geen zinloze behandeling meer uit te voeren? Op dit moment is het nog te vroeg om zulke consequenties te verbinden aan de verkregen uitslagen, en bevinden we ons in de fase waarin onderzocht wordt welke parameters geassocieerd zijn met implantatiefalen. Uiteindelijk hopen we, door meer kennis te krijgen van implantatie, selectiever en gericht te kunnen behandelen, bijvoorbeeld door parameters te modificeren en/of door de behandeling beter te kunnen timen. Hoewel het lopende onderzoek focust op het endometrium, moet ook het embryo niet vergeten worden. Wanneer het embryo met de beste kans op innesteling als eerste geselecteerd wordt, is mogelijk de *time to pregnancy* te verkorten. Technieken om embryo's te screenen op aneuploidie (pre-implantatie genetische test voor aneuploidie, PGT-A) kunnen

momenteel alleen nog op invasieve wijze, waarbij het verwijderen van een cel mogelijk schade aanbrengt aan het embryo, waardoor de kans op implantatie daarna wellicht vermindert. Screening op niet-invasieve wijze, bijvoorbeeld door analyse van celvrij DNA in kweekmedium zou in de toekomst een technische oplossing kunnen bieden. Ook zou het bestuderen van de interactie tussen artificiële embryo's en een patiëntspecifiek endometrium in de toekomst mogelijk moeten worden middels 3D-celkweken van endometriumcellen (*organoïds*). De uitdaging hierin is hoeverre het model de *in vivo*-situatie kan nabootsen en hoe de capaciteit om in te nestelen getoetst kan worden. De ultieme uitdaging, het verkrijgen van *in vitro*-implantatie, zal ook ethische dilemma's met zich meebrengen.

Referenties

- Guzelglu-Kayisli O, Basar M, Arici A. *Basic aspects of implantation*. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(6):728-39.
- Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. *Implantation and the survival of early pregnancy*. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1400-8.
- Busnelli A, Reschini M, Cardellicchio L, Vegetti W, Somigliana E, Vercellini P. *How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence*. *Reprod Biomed Online*. 2019.
- Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. *What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion*. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(4):409-23.
- Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. *ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'*. *Hum Reprod*. 2005;20(1):35-48.
- Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. *Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121.
- Simon A, Laufer N. *Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF)*. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(11):1227-39.
- Venis C. *The endometrium in ART: truth and fallacies of the black box of embryo implantation (e-course ESHRE presentation)*. 2020.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy*. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1796-9.
- Navot D, Scott RT, Drosch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z. *The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro*. *Fertil Steril*. 1991;55(1):114-8.
- Labrie F. *Intracrinology*. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;78(3):C113-8.
- Konings G., Brentjens L., Delvoux B., Linnanen T., Cornel K., Koskimies P., et al. *Intracrine Regulation of Estrogen and Other Sex Steroid Levels in Endometrium and Non-gynecological Tissues; Pathology, Physiology, and Drug Discovery*. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(940).
- Human Microbiome Project C. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
- Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morre SA, de Jonge JD, et al. *The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study*. *Hum Reprod*. 2019;34(6):1042-54.
- Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. *Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility*. *High Throughput*. 2020;9(2).
- Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, et al. *Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure*. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703.
- Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, Williams CJ, Song Y, Farage MA, et al. *Comparison of the Vaginal Microbiomes of Pre-menopausal and Postmenopausal Women*. *Front Microbiol*. 2019;10:193.
- Croy BA, Chantakru S, Esadeg S, Ashkar AA, Wei Q. *Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review)*. *J Reprod Immunol*. 2002;57(1-2):151-68.
- Quenby S, Farquharson R. *Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage*. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(1):24-8.
- Lima PD, Zhang J, Dunk C, Lye SJ, Croy BA. *Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy*. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):522-37.
- Ledee-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. *Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure*. *Fertil Steril*. 2005;83(3):598-605.
- Hviid MM, Macklon N. *Immune modulation treatments-where is the evidence?* *Fertil Steril*. 2017;107(6):1284-93.
- Wilkinson J, Malpas P, Hammarberg K, Mahoney Tsigdinos P, Lensen S, Jackson E, et al. *Do a la carte menus serve infertility patients? The ethics and regulation of in vitro fertility add-ons*. *Fertil Steril*. 2019;112(6):973-7.
- Zemyarska MS. *Is it ethical to provide IVF add-ons when there is no evidence of a benefit if the patient requests it?* *J Med Ethics*. 2019;45(5):346-50.

Summary

Embryo implantation is often the limiting factor in fertility treatments. In 15% of women undergoing IVF treatment, repeated implantation failure (RIF) occurs, often without a known cause. Scientific research is needed to improve our knowledge about the various causes of RIF and to be able to treat RIF better. One of the current research lines in the MUMC+ focuses on a possible dysfunctional endometrium in RIF patients. The research is combined with a specialized implantation clinic, which can also be attended by patients treated outside the MUMC+. In the implantation clinic, possible causes for unsuccessful implantation are studied using a questionnaire and additional tests. In addition, the role of various "add-ons" that claim to improve implantation, as well as the psychosocial aspects, are discussed. Hopefully, implantation research can be used in more widely in the future, for instance at the start of the treatment process. Possibly new techniques such as genetic screening or using organoid technology can improve RIF treatment.

Keywords

Implantation, RIF, IVF

Contact

Linda Stevens Brentjens, linda.brentjens@mumc.nl, 043-3875368

Belangenverstrengeling

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

Een vulvair ulcus, denk verder dan een SOA

drs. R. van Eersel *baio's gynaecologie, Zuyderland MC, thans UZ Gent*

drs. J. Vellekoop *gynaecoloog, Zuyderland MC, Heerlen*

drs. P. van Mierlo *dermatoloog, Zuyderland MC, Heerlen*

Vulvair ulcera komen op alle leeftijden voor, maar zijn relatief zeldzaam en hebben een uitgebreide differentiaaldiagnose. Het kan daarom lastig zijn vlot de juiste diagnose te stellen. Een goede anamnese en onderzoek zijn dan ook van belang. In dit artikel bepreken we een casus van een 47-jarige patiënte met een vulvair ulcus op basis van de ziekte van Behçet.

Casus

Een 47-jarige Kaukasische vrouw meldt zich met spoed op onze polikliniek gynaecologie in verband met een sinds een dag bestaand pijnlijke ulcus aan de binnenzijde van het rechter labium minus. Eerder die week is er sprake geweest van passagere koorts, keelpijn, opgezette klieren en afeten in de mond en keel. Zij gebruikt op dat moment Aciclovir, voorgeschreven door de huisarts vanwege de verdenking van een orale herpesinfectie. Patiënte geeft aan twee jaar eerder een genitale primo-infectie met HSV type 2 doorgeemaakt te hebben en recent nog een herpes labialis.

Bij lichamelijk onderzoek zien we aan de binnenzijde van het rechter labium minus een ulcererende laesie van 1,5 x 1 cm doorsnede, redelijk scherp begrensd met een rode opgeheven rand en een wit/gelig beslag (figuur 1). Dit ulcus is zeer pijnlijk bij aanraking. Differentiaal diagnostisch (DD) wordt er op dat moment gedacht aan een infectieus of banaal ulcus, maar ook een auto-immuunziekte als Morbus Behçet dan wel Morbus Crohn, een lipschützulcus of een maligniteit staan in de DD. Een lipschützulcus is een pijnlijk genitaal ulcus welke vaak voorgegaan wordt door keelpijn en/of koorts. Er worden kweken en een SOA PCR afgenomen, er wordt extra pijnstilling voorgeschreven en een afspraak vier dagen later gepland op de poliklinische OK voor een biopsie (eerstvolgende mogelijkheid na het

weekend). Patiënte komt echter na twee dagen al terug in verband met toename van de pijn en de grootte van het ulcus. Er is nu sprake van een forse uitbreiding van het ulcus, scherp begrensd met meer destructie van weefsel, rode wondranden met wit/gelig beslag en zeer pijnlijk bij aanraken. Het klinische beeld is passend bij een secundaire infectie (figuur 2).

Er wordt in overleg met de dienstdoende dermatoloog gestart met lokaal zilverulfadiazine en Augmentin oraal. De volgende dag neemt de dermatoloog een biopsie uit de erythemateuze rand van het ulcus. Het CRP is 105, de BSE 97. EBV, CMV en Lues serologie zijn negatief. De bacteriële kweek en SOA-screening zijn nog niet bekend. Differentiaal diagnostisch denkt de dermatoloog nu aan een infectie, Stevens Johnson reactie, ecthyma, pyoderma gangrenosum, Morbus Behçet, fixed drug eruption en ook een maligniteit kan nog niet worden uitgesloten. Hierop wordt prednisolon 1 dd 40 mg aan de reeds gestarte medicatie toegevoegd.

Het klinische beeld verbetert in de daaropvolgende dagen, de prednisolon wordt afgebouwd en de zilverulfadiazine lokaal voortgezet. Het vulvabiopsie toont een ulcus met een granulerende ontsteking en beperkte folliculitis. Binnen de klinische differentiaal diagnose wordt er nu gedacht aan een infectie, pyoderma gangrenosum, Morbus Behçet of Lipschutz ulcus. De SOA-screening is negatief en de banale kweek laat een *Prevotella Bivia* zien, gevoelig voor Augmentin. Zeven dagen na haar eerste bezoek krijgt patiënte opnieuw blaasjes in de mond. De dermatoloog constateert afeten op het verhemelte en mucosa van de lippen, een tiental erythemateuze vlekjes van 3 mm doorsnede met centraal een wit blaasje. Patiënte geeft op dat moment ook aan al langer een gevoel van druk te hebben op het rechteroog. De combinatie van de vulvair



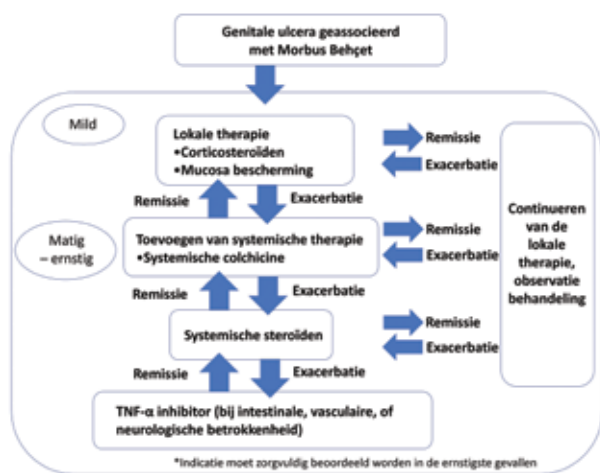
Figuur 1. Ulcererende laesie labium minus rechts van 1,5 cm doorsnede



Figuur 2. Secundair geïnfecteerd ulcus



Figuur 4. Anatomie na genezing, een groot deel van het rechter labium minus ontbreekt.



Figuur 3. Algoritme behandeling genitale ulcera. TNF, tumor necrosis factor. Figuur uit Nakamura et al.³

en orale ulcera en de oogklachten maakt dat de werkdag diagnose Morbus Behçet wordt gesteld. De oogarts wordt in consult gevraagd en de prednisolon dosering weer verhoogd naar 40 mg per dag. Tevens wordt er gestart met tetracycline 250 mg mondspoeling. Het vulvaire ulcus oogt wat kleiner, maar houdt geel beslag. De oogarts sluit een uveïtis uit. Er wordt ook een pathergietest verricht. Hierbij wordt er een fysiologische zoutoplossing subcutaan geïnjecteerd, waarna er een papulopustel kan ontstaan. Deze test blijkt zwak positief te zijn. Op basis van de anamnese, het klinische beeld (recidiverende aften in de mond en vulvaire ulcus) en een zwak positieve pathergietest wordt tien dagen na de eerste presentatie de definitieve diagnose Morbus Behçet gesteld. Er wordt gestart met colchicine 2 dd 0,5 mg en patiënte wordt verwezen naar de reumatoloog voor overname en behandeling middels systemische therapie.

Ziekte van Behçet

De ziekte van Behçet is een relatief zeldzame, maar potentieel ernstig invaliderende auto-immuunziekte en behoort tot de vasculitiden.¹ De meest frequente klinische verschijnselen zijn orale en/of genitale ulcera, bij respectievelijk 97% en 60-90% van alle patiënten, maar recidiverende artritis, iridocyclitis en uveïtis, huidafwijkingen (erythema nodosum, tromboflebitis, petechiën), meningitisencefalitis en intestinale ulceraties komen ook voor en leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit.^{1,2} De ziekte treft voornamelijk jongvolwassenen tussen de 20-40 jaar en komt wereldwijd voor, maar heeft een hogere prevalentie rond de 'zijderoute', met name in Turkije, Japan en Iran.¹ De etiologie is nog steeds niet bekend, maar een combinatie van genetische en omgevingsfactoren lijken een rol te spelen.^{1,2} De diagnose wordt gesteld indien zich naast recidiverende orale ulcera, nog twee van de volgende klinische kenmerken voordoen: genitale ulcera, ooglaesies, huidlaesies of een positieve pathergietest (tabel 1).^{1,2} Daarbij dienen andere oorzaken voor de orale en genitale ulcera eerst uitgesloten te zijn.¹ Er is vaak een significant delay, tot soms zelfs enkele jaren, tussen het begin van de symptomen en het stellen van de diagnose doordat er verscheidene en soms intermitterende

Tabel 1. Criteria voor de diagnose: de ziekte van Behçet¹ (International Study Group criteria)

Criteria	Kenmerken
Recidiverende orale ulcera of aften	Waargenomen door een arts of patiënte, ten minste driemaal binnen een periode van 12 maanden.
Plus twee van de volgende criteria	
Recidiverende genitale ulcera	Aften, ulcera of littekens waargenomen door een arts of de patiënt
Oogafwijkingen	Uveïtis anterior, uveïtis posterior, cellen in glasvocht bij spleetlamponderzoek, retinale vasculitis
Huidafwijkingen	Erythema nodosum gelijkende laesies, pseudo-folliculaire of papulopustuleuze afwijkingen of Acneforme noduli waargenomen door een arts
Positieve pathergietest	Afgelezen na 24-48 uur door een arts

Tabel 2. Differentiaaldiagnose van vulvaire ulcera

Infectieus	
Venerisch	Niet-venerisch
Herpes simplex virus	(myco)bacteriën
Syfilis	Candida
Humaan immunodeficiëntievirus	Epstein-Barrvirus
Lymfogranuloma venereum	Cytomegalovirus
Chancroid (<i>Haemophilus ducreyi</i>)	Influenza A en B
Granuloma inguinale (<i>Klebsiella granulomatis</i>)	Mazelen
	Paratyfus
	Adenovirus
	Parasitair (Leishmaniasis of amoebiasis)
Auto-immuun en inflammatoir	Medicamenteus
M. Behçet	Fixed drug eruption (o.a. NSAIDS en tetracyclinen)
M. Crohn	Stevens Johnson syndroom/ toxische epidermale necrolysis
Pyoderma gangrenosum	Maligniteit
Bulleus pemfigoid	Leukemie
Pemphigus vulgaris	Lymfoom
Cicatricieel pemfigoid	Extramammaire M. Paget
Lichen planus	Basaalcelcarcinoom
Lichen sclerosus	Plaveiselcelcarcinoom
Hydradenitis suppurativa	Aphthosis (major of complex)
Externe factor	Idiopathisch
Traumatische beschadiging (mechanisch, thermisch of chemisch)	Secundair bij ziekte of deficiëntie
Seksueel misbreuk	Hormonaal
Contactallergie	Progesteron auto-immuundermatitis
	"Oestrogeen hypersensitiviteit"

symptomen zijn, in combinatie met onvoldoende bekendheid met het bestaan van deze aandoening.¹ De behandeling hangt af van de ernst van het klinische beeld en bestaat uit corticosteroiden, al dan niet in combinatie met cytostatica of een TNF-alfa-blokker.^{1,2}

Genitale ulcera

De genitale ulcera kunnen elk deel van de genito-urinaire tractus aantasten, zijn zeer pijnlijk en kunnen verlittekening geven.¹ Genezing kan weken duren. Behandeling vindt plaats middels sterke pijnstillers en corticosteroiden en in het geval van een secundaire infectie van het genitale ulcus met antibiotica (figuur 3).^{1,2,3} Lokale klasse IV corticosteroiden verdienen de voorkeur. De ulcera zijn echter dermate pijnlijk dat vaak eerder gekozen wordt voor orale corticosteroiden. Colchicine kan worden toegevoegd indien lokale corticosteroiden onvoldoende effectief zijn.³ Ter voorkoming van een genitaal ulcus dient irriterende zeep en beschadiging van de vulvaire en perineale huid te worden vermeden (het pathergie-effect).¹

Beschouwing

De diagnose M. Behçet wordt gesteld aan de hand van eerder genoemde criteria (tabel 1) en gaat vaak gepaard met een aanzienlijke diagnose delay van soms maanden tot jaren. Het snel diagnosticeren en behandelen is echter van groot belang vanwege de mogelijke systemische betrokkenheid van gewrichten, het vasculaire, neurologische, gastro-intestinale en het pulmonaire systeem. Deze systemische betrokkenheid kan resulteren in permanente orgaanschade.³ Mede door het recidiveren van de orale ulcera wordt in deze casus reeds na tien dagen vanaf de eerste presentatie de diagnose M. Behçet gesteld. Al na vier dagen wordt de werk-

diagnose M. Behçet gesteld, en wordt zij conform deze diagnose behandeld met prednisolon.

Onze patiënte heeft naast prednisolon ook colchicine en langdurig Imuran en solumedrol IV als behandeling nodig gehad. Het herstel van de vulvaire en orale ulcera heeft ruim drie maanden geduurd. Het vulvaire ulcus is volledig genezen, maar wel met anatomische veranderingen, patiënte mist nu een groot deel van haar labium minus rechts (figuur 4). Een nog snellere diagnosesstelling als behandeling had het snelle weefselverval van het labium mogelijk kunnen beperken.

Conclusie

Vulvaire ulcera hebben een uitgebreide differentiaaldiagnose (tabel 2). Komen deze samen met orale laesies voor, wees dan bedacht op Morbus Behçet als mogelijke oorzaak. Gezien de uitgebreide DD en de zeldzaamheid van het vulvaire ulcus is het verstandig laagdrempelig de dermatoloog mee in consult te vragen.

Referenties

1. Nair JR, Moots RJ. *Behçet disease*. CME Rheumatology, Clinical Medicine 2017 1(17):71-7.
2. Maia S, Martins A, Santos C, Alves F. *Genital ulcers: do not forget Behçet disease*. BMJ Case Rep 2012.
3. Koichiro Nakamura, Yohei Iwata, Jun Asai et al. *Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication*. J Dermatol 2020 Mar;47(3):223.

Samenvatting

Vulvaire ulcera zijn relatief zeldzaam, komen op alle leeftijden voor en hebben een uitgebreide differentiaaldiagnose. Goede anamnese en onderzoek zijn dan ook van belang. Is er naast een vulvaire ulcus ook sprake van orale ulcera, wees dan bedacht op Morbus Behçet als mogelijke oorzaak. Deze relatief zeldzame, maar potentieel ernstig invaliderende auto-immuunziekte behoort tot de vasculitiden en kan leiden tot significante morbiditeit en mortaliteit. De meest frequente klinische verschijnselen zijn orale en/of genitale ulcera. De ziekte treft voornamelijk jongvolwassenen tussen de 20-40 jaar en komt wereldwijd voor, maar heeft een hogere prevalentie rond de zijderoute. De genitale ulcera kunnen elk deel van de genito-urinaire tractus aantasten, zijn zeer pijnlijk en kunnen verlittekening geven. Behandeling dient plaats te vinden met sterke pijnstillers, lokale of orale corticosteroiden en antibiotica in het geval van een secundaire infectie van het genitale ulcus. Colchicine wordt eveneens vaak gegeven bij onvoldoende effect van de lokale corticosteroiden. Genezing kan weken duren.

Trefwoorden

Morbus Behçet, vulvaire ulcera, orale ulcera

Summary

Vulvar ulcers are relatively rare, occur at all ages and have a comprehensive differential diagnosis. A good history and physical examination are therefore important.

When there are also oral ulcers, in addition to the vulvar ulcer, you should be aware of Morbus Behçet as a possible cause. This relatively rare, but potentially severely disabling auto-immune disease belongs to the vasculitides and can cause significant morbidity and mortality. The most frequent clinical signs are oral and/or genital ulcers. The disease mainly affects young adults between 20-40 years of age and occurs worldwide but has a higher prevalence around the silk route. The genital ulcers can affect every part of the genitourinary tract, are very painful and can give rise to scar tissue. Treatment should take place with strong painkillers, local or oral corticosteroids and antibiotics in case of a secondary infection of the genital ulcer. Colchicine is also often used when local corticosteroids have an inadequate effect. Healing can take weeks.

Keywords

Morbus Behçet, vulvar ulcers, oral ulcers

Contact

drs. Rachel van Eersel, Rachel.VanEersel@UGent.be

Verklaring belangenverstrengeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

Patiënte heeft toestemming gegeven voor publicatie van de casus en de tekst akkoord bevonden.

Subsereus hematoom van de uterus:

Maternale complicatie van een uitwendige versie wegens stuitligging

drs. S.G. Heemskerck *aios, Erasmus MC, thans aios gynaecologie, Franciscus Gasthuis*

dr. C.A. Vedema *gynaecoloog, HMC*

dr. J. Lind *gynaecoloog, HMC*

dr. L. van Wyk *aios, gynaecologie HMC, thans gynaecoloog, Alrijne Ziekenhuis*

Drie tot vier procent van de foetussen ligt in de à terme periode met het caput in fundo.¹ Patiënten worden in geval van stuitligging gecounseld met betrekking tot de modus partus en de mogelijkheid van versie; dit alles volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).² De bekendste complicaties van een versie zijn (acute) foetale nood en rhesus-sensibilisatie. De kansen op deze complicaties zijn respectievelijk 0,37% en nihil (door het toedienen van anti-D aan rhesus-negatieve zwangeren die een versie ondergaan).³ Wij presenteren een casus waarbij een uitwendige maternale complicatie is opgetreden na het verrichten van een uitwendige versie.

In september 2018 werd een 38-jarige primigravida ingestuurd vanuit de eerste lijn bij een amenorroeduur van 41 weken en 3 dagen voor een controle wegens dreigende serotiniteit. Patiënte heeft in de voorgeschiedenis een tonsillectomie op kinderleeftijd die zonder complicaties is verlopen. In het kader van het oriënterend fertiliteitsonderzoek werd een hysterosalpingografie en een hysteroscopie verricht waarbij een poliep is verwijderd en een normaal cavum uteri werd gezien. Met behulp van intra-uteriene inseminaties raakte zij na vier maanden zwanger. In de familieanamnese waren geen bijzonderheden te vermelden.

Haar huidige zwangerschap verliep ongecompliceerd. Het structureel echografisch onderzoek bij 20 weken liet geen afwijkingen zien, de placenta was in fundo gelegen. Patiënte vertelde tijdens het consult in het ziekenhuis goede kindsbe-

wegingen te voelen en zij wilde, na counseling, niet ingeleid worden wegens dreigende serotiniteit.

Het uitwendig onderzoek liet een fundushoogte zien tot 2/3 van het navel-xyphoid met een fundus-symfyse hoogte van 36 centimeter. Het caput werd hierbij rechtsboven in fundo gevoeld en het voorliggend deel was de reeds ingedaalde stuit van de foetus. Een transabdominale echo liet zien dat er sprake was van een foetus met normale hartactie in volkomen stuitligging met de rug links. Er was een AFI van 7 centimeter en de placenta lag in fundo. Aan de uterus werden geen bijzonderheden gezien.

Na counseling werd besloten een uitwendige versiepoging te verrichten. Ritodrine werd vooraf intramusculair toegediend. De versie lukte niet en na overleg werd een primaire sectio caesarea gepland voor de volgende dag. Het CTG en echografisch onderzoek na de versie waren zonder bijzonderheden, behoudens een paar kleine subsereuze myomen.

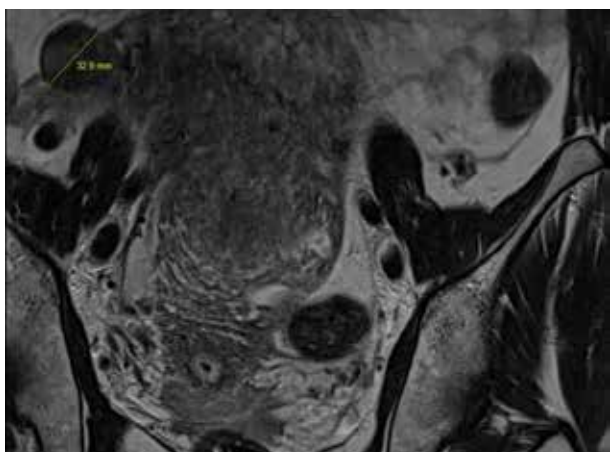
De sectio caesarea verliep ongecompliceerd. Er werd een dochter geboren middels stuitextractie van 3635 gram met Apgar score van 9/10 en een arteriële navelstreng pH van 7,23 BE - 3. Het totale bloedverlies bedroeg 900 cc. Tijdens de operatie werd rechts ter plaatse van de tubahoek een subsereus hematoom van 5x5 centimeter gezien (figuur 1-3). Een collega-gynaecoloog beoordeelde mee en nadat bleek dat het hematoom niet toenam in grootte, werd besloten het hematoom zo te laten en af te wachten. Postoperatief vertelde patiënte dat zij na de versiepoging van een dag eerder aanhoudende pijn in de rechter bovenbuik had wat daarvoor niet aanwezig was geweest.



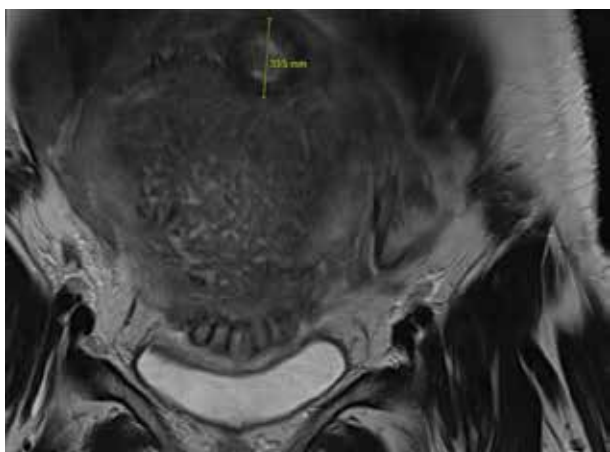
Figuur 1-3. Subsereus hematoom bij de tubahoek

Het postoperatief herstel verliep zonder complicaties. Wel hield zij pijn in de rechter onderbuik, waarbij de buik bij lichamelijk onderzoek niet peritoneaal geprikkeld was. Patiënte kreeg hiervoor orale pijnstilling (paracetamol en diclofenac). De tweede dag na de sectio werd een MRI-scan verricht wegens de aanhoudende pijn en de toch opmerkelijke operatieve bevinding. Op de MRI werd een geringe hoeveelheid vocht/bloed in het cavum uteri gezien, passend bij een sectio caesarea twee dagen eerder. Er zijn verspreid focale afwijkingen zichtbaar uitgaande van het myometrium, deels intramuraal, deels exofytisch, verdacht voor myomen. Ter plaatse van het subsereus hematoom dat gezien werd bij de sectio caesarea werd geen afwijking gezien verdacht voor een hematoom.

Op de derde dag postoperatief kon zij in goede conditie worden ontslagen. Zes weken postpartum werd patiënte teruggezien voor nacontrole op de polikliniek. Er werd een transvaginale echo gemaakt waarop een uterus in anteverstie-flexie werd gezien met een niche. Op de achterwand en fundus waren een tweetal kleine myomen zichtbaar. Drie maanden postpartum werd de MRI-scan herhaald. Er werd een tweetal intramuraal gelegen myomen in de voorwand, tot iets meer dan 2 centimeter groot, geconstateerd. Ze kwamen overeen met de positie van de focale afwijkingen



Figuur 4. MRI-scan twee dagen post-partum: Exofytische afwijking rechts lateraal van de uterus



Figuur 5. MRI-scan twee dagen post-partum: Intramurale afwijking

die drie maanden eerder beschreven waren. Hoogst waarschijnlijk hebben deze relatief kleine myomen geen relatie met het beschreven hematoom wat gezien werd tijdens de sectio. De uitslag van de MRI-scan werd telefonisch aan patiënte doorgegeven. Zij gaf aan haar werkzaamheden voor vier uur per dag te hebben hervat maar nog steeds pijnklachten te ervaren. Om deze reden werd zij zes weken later nogmaals gezien op de polikliniek waarbij zij vertelde klachtenvrij te zijn en de behandeling beëindigd werd.

Conclusie

Een primigravida met foetus in stuitligging ontwikkelde buikpijn na een niet geslaagde uitwendige versie. Een sectio caesarea werd verricht waarbij een hematoom werd gezien op de fundus uteri.

Een subsereus hematoom van de uterus als complicatie van een uitwendige versie is in de literatuur niet eerder beschreven. Vrouwen met een foetus in stuitligging bij wie een poging wordt gedaan tot uitwendige versie hebben ongeveer 40% minder kans op een sectio caesarea ten opzichte van de vrouwen bij wie geen versiepoging werd gedaan. Het is moeilijk in te schatten hoe vaak deze complicatie voorkomt.

Of er in deze casus sprake is geweest van een complicatie is moeilijk te beantwoorden. Feit is dat patiënte voor haar zwangerschap niet bekend was met afwijkingen van de uterus en deze ook nooit gezien dan wel beschreven waren bij echo's die in haar zwangerschap verricht zijn. Zij had direct na de versie pijn in de rechter bovenbuik. Het is niet helemaal duidelijk of dit te wijten was aan het subsereus hematoom. De echo direct na de versie was zonder afwijkingen.

Wij adviseren obstetrische behandelaren bedacht te zijn op een hematoom van de uterus indien patiënten buikpijn aangeven na het verrichten van een uitwendige versie. Om een hematoom te diagnosticeren kan met een echo bij goede visualisatie volstaan worden, bij twijfel is het maken van een MRI zinvol.

Referenties

1. Hickok D.E., Gordon D.C., Milberg J.A., et al. *The frequency of breech presentation by gestational age at birth: a large population-based study.* Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 851-2.
2. Van Runnard Heimel P.J., Vlemmix F., Scheepers H.C.J., et al. *Modus partus à terme eenlingzwangerschap in stuitligging.* NVOG Richtlijndatabase.
3. Collaris R.J., Oei S.G., *External cephalic version: a safe procedure? A systematic review of version-related risks.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 511-8.

Samenvatting

De beschrijving van een casus waarbij een subserous hematoom van de uterus is opgetreden na het verrichten van uitwendige versie. Het betreft een gravida 1 para 0 met een foetus in stuitligging bij amenorroeduur van 41 weken en 3 dagen. Antepartum is een subserouse afwijking echografisch nooit eerder gezien of beschreven. Het subserous hematoom dat na de versie is opgetreden werd gezien tijdens een sectio caesarea. Postoperatief vertelde patiënte dat zij na de uitwendige versie een pijnlijke plek in haar abdomen had opgemerkt. Wij adviseren klinici om bedacht te zijn op een hematoom van de uterus bij patiënten die buikpijn aangeven na een uitwendige versie.

Trefwoorden

Stuitligging, uitwendige versie, subserous hematoom, maternale complicatie

Summary

We describe a case where a subserosal hematoma of the uterus occurred after an external cephalic version. It is a gravida 1 para 0 with a fetus in breech position at 41 weeks and 3 days pregnancy. The patient was never diagnosed with a subserosal abnormality of the uterus before her

pregnancy. The hematoma that occurred after the external version was objected during a cesarean section. Postoperative, the patient told she had a painful event in her abdomen after the external cephalic version. We advise clinicians to think about a hematoma of the uterus in patients with abdominal pain after an external version.

Keywords

Breech position, external cephalic version, subserosal hematoma, maternal complication

Contact

Sophie Heemskerk, sophie_heemskerk@hotmail.com, 06 20820716

Belangenverstrengeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

Patiënte heeft toestemming gegeven voor publicatie van de casus en de tekst akkoord bevonden.

Kernuitkomsten en prioritering van onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde

dr. M. van Wely klinisch epidemioloog, hoofd Cochrane Satellite Gynaecology and Fertility, Centrum VPG Amsterdam UMC, locatie AMC

prof. dr. J. L.H. Evers emeritus hoogleraar Obstetrie en Gynaecologie, Editor Emeritus van Human Reproduction, Maastricht UMC

Een core outcomes set of kernuitkomstenset is een gestandaardiseerde reeks uitkomsten die minimaal moeten worden gemeten en gerapporteerd in klinisch-wetenschappelijk onderzoek. In 2020 werden kernuitkomsten al vastgelegd voor endometriose.¹ In december 2020 zijn de resultaten van de kernuitkomsten van onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde gepubliceerd.^{2,3} Core outcomes zijn van belang voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek en zullen steeds vaker gevraagd worden door subsidiegevers en door wetenschappelijke tijdschriften.

Waarom zijn core outcomes nodig?

In gepubliceerd onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde worden vele verschillende uitkomsten gepubliceerd.

Wanneer alleen kortetermijnuitkomsten worden gedeeld zoals bijvoorbeeld aantal embryo's en implantatiefrequentie dan blijft er belangrijke informatie onbesproken. Voor ons veld zijn ook de langeretermijnuitkomsten van belang: leidde de behandeling tot de geboorte van een kind en waren er complicaties? Wanneer we allemaal een minimale uitkomstenset rapporteren, maken we veel efficiënter gebruik van onderzoek en middelen, en faciliteren wij systematische reviews.

Daarbij worden veel uitkomsten die wij hanteren inconsistent gedefinieerd. Zo wordt een miskraam soms uitgedrukt per klinische zwangerschap, per doorgaande zwangerschap, dan wel per zwangerschap van 16 of 20 weken. Een levendgeborene kan worden uitgedrukt als een levensvatbare foetus na 20 tot 24 weken zwangerschap, een voortzetting van de zwangerschap na 28 weken zwangerschap of de bevalling van een levende baby. Dergelijke variatie biedt te veel flexibiliteit voor onderzoekers om selectief gunstige resultaten te rapporteren op basis van statistische significantie. Deze selectieve publicatiebias kan resulteren in een overschatting van de werkzaamheid van de behandeling en een onderschatting van eventuele risico's. De verschillende uitkomstmaten die in studies gebruikt worden en de verschillen in definities zullen de validiteit van een meta-analyse doen afnemen.

Daarom heeft een internationaal team in een aantal consensusworkshops een *core outcomes set* ontwikkeld met behulp van formele consensusmethoden. Bij deze workshops waren zorgverleners, toezichhouders, subsidieverstrekking, wetenschappelijk onderzoekers, de hoofdredacteurs van *Human Reproduction* en *Fertility and Sterility*, en mensen met vruchtbaarheidsproblemen betrokken.⁴ Bij het vastleggen

van de resultaten van de workshops is gebruik gemaakt van de definities van ICMART en IMPRINT.^{5,6}

Kernuitkomsten

Wat zijn de kernuitkomsten bij onderzoek naar interventies in de voortplantingsgeneeskunde?

- Aantal en percentage levendgeborenen, inclusief een opdeling in eenling, tweeling en meerling. Voor deze *live birth* uitkomst is de definitie een levendgeborene van tenminste 20 weken amenorrhoe.
- Aantal en percentage klinische zwangerschappen, inclusief een opdeling in eenling, tweeling en meerling. Deze *viable pregnancy* is een zwangerschap met echografisch geregistreerde hartactie volgens ultrasound.

Tabel 1. Tabel voor het rapporteren van de kernuitkomsten

	Experimental	Control	
	N	N	Effect size estimate (95% CI)
Live birth event, no. (%)			
Singleton, no. (%)			
Twin, no. (%)			
Higher multiples, no. (%)			
Viable pregnancy, no. (%)			
Singleton, no. (%)			
Twin, no. (%)			
Higher multiples, no. (%)			
Pregnancy loss			
Etopic pregnancy, no.			
Miscarriage, no.			
Stillbirth, no.			
Termination of pregnancy, no.			
Gestational age at delivery (weeks)			
Median [§] (IQR)			
Birthweight			
Singleton, g. (mean, SD)			
Twin, g. (mean, SD)			
Higher multiples, g (mean, SD)			
Neonatal mortality, no.			
Major congenital anomaly#, no.			

Details major congenital malformation in legend; § provide mean and standard deviation in legend

- Aantal en percentage zwangerschapsverlies, inclusief een opdeling in miskraam (verlies van de zwangerschap voor 20 weken), ectopische zwangerschappen (implantatie buiten de uterus), doodgeborenen kinderen (vanaf 20 weken), en zwangerschapsafbreking.
- Zwangerschapsduur bij bevalling in weken als mediaan en gemiddelde met SD.
- Geboortegewicht in gram van een- en meerlingen, als gemiddelde met SD.
- Aantal en percentage neonatale mortaliteit, vastgesteld tot 28 dagen na de uitgerekende bevallingsdatum.
- *Major* congenitale afwijkingen.
- Tijd tot zwangerschap leidend tot levendgeborene (alleen als de studie een behandelingsduur heeft over meerdere maanden of cycli).

Om het rapporteren van de kernuitkomsten nog eenvoudiger te maken, is een tabel voorgesteld (tabel 1).³ Deze tabel kan als bijlage gegeven worden. Daarbij dienen percentages bij randomized controlled trials (RCT's) uitgedrukt te worden per gerandomiseerde deelnemer en wordt een effectmaat als een relatief risico of een *odds ratio* in ieder geval aangeraden bij *live birth event* en klinische zwangerschap. Voor verdere details verwijzen wij naar de betreffende publicatie.³

Implementatie

Het is de bedoeling dat vanaf nu iedereen die een klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van een interventie in de voortplantingsgeneeskunde doet, deze minimale *core outcome set* gaat rapporteren. De definities zijn gebaseerd op internationale consensus en zullen niet altijd overeenkomen met wat nationaal gebruikelijk is. In Nederland is het gebruik van 24 weken amenorrhoe standaard voor het rapporteren van een *live birth*. In dat geval biedt de bovenstaande tabel de mogelijkheid de *core outcomes* met vastgelegde definities als bijlage toe te voegen.

Voor de implementatie is het belangrijk dat wetenschappelijke tijdschriften en reviewers erop toezien dat dit ook echt

gebeurt. De twee meest vooraanstaande tijdschriften binnen ons vakgebied – *Human Reproduction* en *Fertility and Sterility* – hebben hun medewerking reeds toegezegd. Wij hopen dat het gebruik van *core-uitkomsten* ook door subsidiegevers geadviseerd zal worden. Bij *Cochrane Gynaecology and Fertility* wordt vanaf nu bij het rapporteren van onderzoek naar werkzaamheid van infertiliteitsinterventies in elk protocol en review naar de *core outcomes* gevraagd.

Naast deze generieke *core outcomes* voor ons veld zijn we bezig met het ontwikkelen van *core-uitkomsten* specifiek voor trials die IVF betreffen, studies die gaan over mannelijke infertilititeit en studies die zich richten op het behandelen van ectopische zwangerschappen. Wij hopen dat de NVOG de *core outcomes* ondersteunt en dat alle collega's in Nederland de *core outcomes* zullen implementeren in hun subsidie-aanvragen, trials en reviews.

Referenties

1. Duffy J, Hirsch M, Vercoe M, Abbott J, Barker C, et al. *Endo:outcomes - an International Collaboration Harmonising Outcomes and Outcome Measures for Endometriosis Research. A core outcome set for future endometriosis research: an international consensus development study*. BJOG. 2020 Jul;127(8):967-974.
2. Duffy JMN, AlAhwany H, Bhattacharya S, Collura B, Curtis C, et al. *Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study*. Hum Reprod. 2020 Dec; 35(12): 2725-2734.
3. Duffy JMN, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Bofill M, Collura B, et al. *Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Standardizing definitions and reporting guidelines for the infertility core outcome set: an international consensus development study*. Hum Reprod. 2020 Dec; 35(12), Pages 2735-2745.
4. Duffy JMN, Bhattacharya S, Curtis C, Evers JLH, Farquharson RG et al. *A protocol developing, disseminating and implementing a core outcome set for infertility*. Hum Reprod Open. 2018 Jun 15;2018(3):hoy007.
5. The Harbin Consensus Conference Workshop Group. *Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement*. Hum Reprod 2014; 29:2075-2082.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Hum Reprod. 2017;32(9):1786-1801.

Geprioriteerd onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde

Onderzoek prioriteren betekent beslissen welke kennisdelen de moeite waard zijn om door middel van onderzoek op te lossen. Een internationale samenwerking van zorgprofessionals, mensen met vruchtbaarheidsproblemen en onderzoekers heeft in een *Priority Setting Partnership for Infertility* onderzoeksprioriteiten vastgelegd voor vier thema's: 1) mannelijke infertilititeit, 2) vrouwelijke en onverklaarde infertilititeit, 3) medisch geassisteerde voortplanting, en 4) ethiek, toegang tot en organisatie van zorg. De uitkomsten zijn zojuist parallel gepubliceerd in *Human Reproduction* en in *Fertility and Sterility*.¹

Vaststellen onderzoeksprioriteiten met consensusmethodiek

Traditioneel hebben subsidiegevers, onderzoekscentra en onderzoekers altijd hun eigen onderzoeksagenda gemaakt. In het verleden gebeurde dit meestal zonder betrokkenheid van patiënten en was de keuze niet altijd commercieel onafhankelijk. Iain Chalmers, medeoprichter van de Cochrane Collaboration, heeft gepleit voor het gezamenlijk vaststellen van onderzoeksprioriteiten door alle betrokkenen. Hij richtte de James Lind Alliance op met als doel zorgprofessionals, patiënten en anderen samen te brengen en met behulp van

Top 10 research priorities for male infertility

1. Are sperm tests other than bulk parameters useful in evaluating male fertility? If so, which?
2. What is the emotional and psychological impact of male infertility? Can addressing it improve outcomes?
3. Do environmental factors cause male infertility? If so, which?
4. Does treating specific causes of male infertility improve outcomes?
5. Can we improve surgical sperm extraction outcomes by using endocrine stimulation protocols?
6. What modifiable risk factors cause male infertility?
7. Does treating modifiable risk factors improve outcomes?
8. What co-morbidities are associated with infertility?
9. Does treating co-morbidities improve outcomes?
10. Are nutraceuticals useful in improving male reproductive potential? If so, which?

Top 10 research priorities for female and unexplained infertility

1. Can age-related infertility be prevented?
2. Can a predictive model be developed, tested, and validated to compare the outcomes of different management strategies for couples with unexplained infertility?
3. In couples with unexplained infertility, what is the optimal ART?
4. Can a predictive model for fertility based upon ovarian reserve tests be developed, tested, and validated?
5. In women at risk of age-related infertility does standardized fertility assessment before attempting expectant management improve live birth rates?
6. What causes unexplained infertility?
7. In women with uterine fibroids what is the optimal management strategy to preserve fertility?
8. In women with otherwise unexplained infertility does hysteroscopic removal of an endometrial polyp increase live birth rates?
9. In women with mild intrauterine adhesions and otherwise unexplained infertility, does removal increase live birth rates?
10. In women with a uterine septum and otherwise unexplained infertility does hysteroscopic resection increase live birth rates?

Top 10 research priorities for medically assisted reproduction

1. What are the causes of implantation failure?
2. What is the optimal treatment for women who are poor responders undergoing IVF to increase live birth rates?
3. What is the optimal method of sperm selection in IVF cycles?
4. In couples with unexplained infertility does IUI increase live birth rates when compared with other ARTs, including IVF?
5. In couples with unexplained infertility what is the optimal number of IUI cycles before moving to IVF?
6. What is the optimal method of embryo selection in IVF cycles?
7. What are the factors which affect cycle to cycle variability in the number and quality of oocytes produced in an IVF cycle?
8. What is the optimal time interval between ovulation and IUI?
9. What is the emotional and psychological impact on children born using donor gametes?
10. What is the emotional and psychological impact of repeated fertility treatment failure?

Top 10 research priorities for ethics, access, and organization of care

1. Which public health interventions are effective in preventing infertility?
2. How can the cost of infertility treatment be reduced?
3. How can infertility treatment be made available in lower resource settings?
4. How should the information needs of people with infertility be met?
5. What age limit should be applied to women and men seeking infertility treatment?
6. What is the economic burden of infertility?
7. What is the minimum standard of care people with infertility should expect?
8. How should financial conflicts of interest be managed in clinical and research settings?
9. How should social egg freezing be regulated?
10. What are the optimal methods to report long term maternal and offspring outcomes across national and international settings?

Figuur 1. Top 10 onderzoeksprioriteiten voor de vier thema's 1) mannelijke infertilititeit, 2) vrouwelijke en onverklaarde infertilititeit, 3) medisch geassisteerde voortplanting, en 4) ethiek, toegang tot en organisatie van zorg.

consensusmethoden de onderzoeksprioriteiten vast te stellen.³ Deze consensusmethodiek van de James Lind Alliance hebben wij gebruikt bij het ontwikkelen van plannen voor te prioriteren onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde op het gebied van mannelijke infertilititeit, vrouwelijke en onverklaarde infertilititeit, medisch geassisteerde voortplanting, en ethiek, toegang tot en organisatie van zorg. Mogelijke onderzoeksvragen werden verzameld met behulp van een eerste internationale enquête, een systematische review van klinische praktijkrichtlijnen en Cochrane systematische reviews. Dit leidde tot 231 kennishiaten. Prioritering vond plaats met behulp van een grote internationale survey onder zorgprofessionals, mensen met vruchtbaarheidsproblemen, toezichthouders, subsidieverstrekkers en wetenschappelijk onderzoekers, zodat de top 15 voor elk van de vier thema's kon worden vastgelegd. Tijdens een consensusbijeenkomst aan de universiteit van Auckland, Nieuw-Zeeland in november 2019 werd vervolgens de top 10 onderzoeksprioriteiten voor elk van de vier thema's bepaald.

De onderzoeksprioriteiten

De tien prioriteiten staan weergegeven in figuur 1. Bij mannelijke infertilititeit zijn de onderzoeksprioriteiten gericht op diagnostiek en de invloed van milieufactoren, comorbiditeiten en voeding alsmede de psychologische impact van de diagnose. Verder ligt er de vraag of het behandelen van oorzaken van mannelijke infertilititeit leidt tot betere uitkomsten en of operatieve extractie van zaadcellen effectiever is wanneer we eerst hormonale stimulatie toepassen. De tien prioriteiten bij onverklaarde en vrouwelijke vrucht-

baarheidsproblemen vragen vooral om onderzoek naar leeftijdseffecten, voorspellende modellen, optimale behandelmethodes en het nut van operatie verwijderingen van afwijkingen in de baarmoeder.

Bij medisch geassisteerde voortplanting zijn de prioriteiten gericht op de oorzaak van implantatiefalen, cyclusvariabiliteit in eicelopbrengst, het optimaliseren van zaadselectie, embryoselectie en behandeling bij *poor responders*. Verder of IUI verbeterd kan worden wat betreft timing en aantal cycli, hoe IUI zich tot IVF verhoudt en de psychologische impact op kinderen verwekt door gameetdonatie en op paren bij wie meerdere vruchtbaarheidsbehandelingen gefaald hebben.

Bij ethiek, toegang tot en organisatie van zorg in de voortplantingsgeneeskunde werd een breed scala aan onderzoek geprioriteerd. Wat zijn effectieve preventie- en informatieprogramma's, hoe kunnen kosten gereduceerd worden, hoe zorgen we voor toegankelijk zorg in laaginkomenslanden, welke minimale zorg hebben paren met vruchtbaarheidsproblemen nodig en hoe registreren we langetermijntuitkomsten bij moeder en kind? Maar ook hoe eicel invriezen op sociale gronden moet worden gereguleerd.

Kijken we naar de veertig onderzoeksprioriteiten dan zien we overeenkomsten met eerder uitgevoerde prioriteringsonderzoeken, bijvoorbeeld bij miskramen en endometriose. Zo werd onderzoek naar emotionele en psychologische impact van onvruchtbaarheid en van behandelingen en onderzoek naar risicofactoren ook geprioriteerd door het Priority Setting Partnership voor miskramen.⁴ Onderzoek naar oorzaak, diagnostiek en optimale behandeling zien we ook terug bij

het Priority Setting Partnership voor Endometriose.⁵

De verwachting is dat geprioriteerde onderzoeksonzekerheden mede de onderzoeksagenda van financierende organisaties en onderzoekers zullen bepalen. Wij hopen dat deze prioriteiten onderzoekers aan medische centra zullen helpen om beoogde subsidies binnen te halen.

Referenties

1. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, Bhattacharya S, Bhattacharya S, et al *Priority Setting Partnership for Infertility. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study.* Hum Reprod. 2020 Dec 1;35(12):2715-2724 en Fertil Steril. 2021 Jan;115(1):180-190.
2. Chalmers I, Glasziou P. *Avoidable waste in the production and reporting of research evidence.* Lancet 2009; 374 :86 -89.
3. James Lind Alliance James Lind Alliance. *The James Lind Alliance Guidebook.* Southampton, UK: National Institute for Health Research Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, 2018.
4. Prior M, Bagness C, Brewin J, Coomarasamy A, Easthope L, et al. *Priorities for research in miscarriage: a priority setting partnership between people affected by miscarriage and professionals following the James Lind Alliance methodology.* BMJ Open. 2017 Aug 23;7(8):e016571. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016571.
5. Horne AW, Saunders PTK, Abokhras IM, Hogg L. *Endometriosis Priority Setting Partnership Steering Group (appendix).* Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2191-2192.

Samenvatting

Met behulp van consensusmethoden, ontwikkelde een internationaal team (van zorgverleners, toezichhouders, subsidieverstrekkers, wetenschappelijk onderzoekers, redacteurs van tijdschriften en mensen met vruchtbaarheidsproblemen) een minimale dataset, bekend als een kernuitkomstenset, voor gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en systematische reviews die behandelingen voor onvruchtbaarheid evalueren. Deze kernuitkomsten bestaan uit: levensvatbare intra-uteriene zwangerschap bevestigd door echografie (rekening houdend met eenling-, tweelingzwangerschap en hogere meerlingzwangerschap); zwangerschapsverlies (rekening houdend met buitenbaarmoederlijke zwangerschap, miskraam, doodgeboorte en zwangerschapsafbreking); geboorte van een levend kind; zwangerschapsduur bij de bevalling; geboortegewicht; neonatale sterfte; en ernstige aangeboren afwijkingen. De tijd tot de zwangerschap die tot een geboorte van een levend kind leidt, moet, indien van toepassing, worden vermeld. Tevens identificeerde het team de top 10 onderzoeksprioriteiten op het gebied van mannelijke onvruchtbaarheid, vrouwelijke en onverklaarde onvruchtbaarheid, medisch begeleide voortplanting en ethiek en toegang en organisatie van zorg.

Trefwoorden

Consensus wetenschappelijke methoden, gemodificeerde Delphi-methode, reproductieve geneeskunde, kernuitkomstenset, core-uitkomsten, onderzoeksprioriteiten

Summary

With the use of consensus development methods, an international team developed a minimum data set, known as a core outcome set, for randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews evaluating potential treatments for infertility. The core outcome set consists of: viable intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound (accounting for singleton, twin and higher multiple pregnancy); pregnancy loss (accounting for ectopic pregnancy, miscarriage, stillbirth and termination of pregnancy); live birth; gestational age at delivery; birthweight; neonatal mortality; and major congenital anomaly. Time to pregnancy leading to live birth should be reported when applicable. The team also identified the top 10 research priorities for male infertility, female and unexplained infertility, medically assisted reproduction and ethics, access and organization of care.

Keywords

Consensus science methods, modified Delphi method, reproductive medicine, core outcome sets, outcomes, research priorities

Contact

jlh.evers@gmail.com

Belangenverstrengeling

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

Een slecht advies voor progesteron gebruik bij herhaalde miskraam

dr. W. Vlaanderen *gynaecoloog n.p*

Aan het slot van een recent artikel in het AJOG over het gebruik van progesteron bij herhaalde miskraam (recurrent miscarriage, RM) lezen we: 'We believe that a woman at high risk of having a miscarriage may not need absolute scientific certainty to choose to have a treatment. If she is informed about the uncertainty around treatment effects and available safety data, then she could decide for herself the right course.'¹

De auteurs zijn bekend van een tweetal trials uit de afgelopen jaren. PROMISE zocht naar een therapeutisch effect van progesterontoediening bij vrouwen met RM.² PRISM deed hetzelfde bij zwangeren met vaginaal bloedverlies.³ Uit beide trials kwam dezelfde conclusie: geen aantoonbaar effect. Vanwaar dan toch dit wonderlijke advies?

De negatieve resultaten van PROMISE en PRISM waren natuurlijk geen verrassing. Er ging te weinig *scientific reasoning* aan vooraf. Door de trials zijn twee hypothesen getest:

1. Bij RM is een substantieel deel van de miskramen potentieel levensvatbaar.
2. Progesterontoediening kan een substantieel deel van deze miskramen voorkomen.

Beide hypothesen werden niet echt gesteund door solide argumenten. Het is wat jammer voor de erin gestoken energie, maar het lijkt erop dat voor progesteron het doek nu definitief gevallen is.

Poging tot reanimatie

Maar in het aangehaalde artikel in het AJOG wordt door de onderzoekers van deze studies een poging tot reanimatie gedaan. Er wordt gespeurd in subgroepen om er toch nog iets positiefs uit te kunnen halen. Bij PROMISE wordt bij vrouwen met vier of meer miskramen enig gunstig effect van de interventie gevonden, maar het is wederom niet significant. Bij PRISM wordt in één van tien subgroepen een positief effect gevonden dat wel significant is. Bij vrouwen met tenminste drie miskramen in de voorgeschiedenis en vaginaal bloedverlies worden 15% meer doorgaande zwangerschappen geconstateerd na progesteron gebruik. Volgens de auteurs zou dat in het UK 8450 levendgeborenen per jaar meer op kunnen leveren. Als dat waar zou zijn zou het aantal zwangeren dat aan dit criterium voldoet $100/15 \times 8450 = 56.333$ per jaar bedragen. Het is niet moeilijk uit te rekenen dat dit minstens een factor tien te hoog is.

Gouden standaard

De geneeskunde heeft er eeuwen over gedaan om uit te vinden hoe de waarde van een interventie op betrouwbare

wijze kan worden getoetst. Pas in de tweede helft van de twintigste eeuw ontstond wereldwijde consensus over de methode die daarvoor gebruikt dient te worden. Zorgvuldig onderzoek moet uitmonden in een plausibele hypothese die daarna met een volgens de regels uitgevoerde RCT behoort te worden getoetst. Over de technische details van zo'n toetsing kan worden gediscussieerd, maar aan het principe van deze 'gouden standaard' mag niet worden getornd. Bij beide trials was het resultaat te voorspellen. Maar de RCT's werden wel netjes uitgevoerd en de conclusies waren helder. En nu komt weer twijfel boven. Speuren naar positieve effecten in subgroepen is natuurlijk niet verboden maar de resultaten daarvan dienen wel met de nodige argwaan te worden bezien.

Ik schrijf dit stukje omdat ik voorzie dat die aanbeveling uit het artikel in het AJOG terecht zal komen in de volgende richtlijn Herhaalde miskraam. Zoals: 'Vertel je patiënten maar dat het niet helemaal wetenschappelijk vaststaat, maar dat progesteron mogelijk soms toch zou kunnen helpen. Ze moeten dan zelf maar beslissen of ze het willen gebruiken of niet.' Er is niet veel *scientific reasoning* voor nodig om in te zien dat na dit advies elke vrouw met zo'n voorgeschiedenis weer aan het progesteron gaat. Maar patiënten met wat voor aandoening ook hebben recht op een arts die zijn of haar adviezen baseert op de wetenschappelijke kennis van dit moment. Aan het gebouw van die kennis wordt dagelijks verder gewerkt, maar aan de solide fundamenten zou niet moeten worden geknaagd. Na vrijwel elk onderzoek blijft nog een spoortje twijfel mogelijk. Dit kan aanleiding zijn tot het opstellen van nieuwe hypothesen en eventueel nieuw onderzoek maar hoort niet thuis in de adviezen aan onze patiënten.

Referenties

1. Coomarasamy A. et al. *Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence*. Am J Obstet Gynecol 2020; 223(2): 167-176.
2. Coomarasamy A. et al. *A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages*. N Engl J Med 2015;373(22):2141-8.
3. Coomarasamy A. et al. *A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy*. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824.

Contact

dr. W. Vlaanderen, wvlaand@hetnet.nl

Commentaar op 'Een slecht advies voor progesterongebruik bij herhaalde miskraam':

Slechts een goed advies

drs. Myrthe Smits m.a.j.smits@amsterdamumc.nl

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

prof. dr. Mariëtte Goddijn m.goddijn@amc.uva.nl; Reproductive Gynaecologist, Head Center for Reproductive Medicine, Location AMC



Het ingezonden artikel 'een slecht advies' van dr. W. Vlaanderen is geschreven als reactie op het recent verschenen AJOG-reviewartikel *Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence* uit 2020.¹ De auteur van het ingezonden artikel haalt daarin een aantal punten aan die die waardevol kunnen zijn als er een discussie op gang komt over het te voeren beleid. Wij zijn als medeauteurs van het betreffende AJOG-review graag bereid onze reflectie hierop te geven.

Graag willen wij benoemen dat de subgroepanalyses van zowel PROMISE als PRISM RCT waarheidsgetrouw zijn weergegeven in het AJOG-review. Een subgroepanalyse heeft altijd beperkingen en de onderzoeksgroep is ervan op de hoogte dat door meerdere testen onterecht positieve effecten gevonden kunnen worden, en dat fout-negatieve bevindingen een gevolg kunnen zijn van gebrek aan power.² Hier wordt in het betreffende artikel ruimschoots aandacht aan besteed. Belangrijk principe bij het uitvoeren en interpreteren van subgroepanalyses is de biologische plausibiliteit en het aanwezig zijn van een voldoende groot effect om waar te kunnen nemen. Wij zijn van mening dat de uitgevoerde subgroepanalyses voldeden aan de gangbare criteria hiertoe.

Keyfinding is de interactie tussen tweemaal daagse vaginaal progesteron toediening (400 mcg) en aantal miskramen op de uitkomst levendgeborenen. In de vooraf gedefinieerde subgroepanalyse van de PRISM-trial werd een toenemend gunstig effect gezien op de *live birth rate* (LBR) van het toedienen van progesteron bij vrouwen met vaginaal bloedverlies bij één of twee voorafgaande miskramen en dit effect was significant na ≥ 3 miskramen en vaginaal bloedverlies. Dezelfde trend van een toenemend gunstig effect van progesteron naarmate vrouwen meer miskramen gehad hebben werd gezien in de PROMISE-trial bij vrouwen zonder vaginaal bloedverlies, echter deze studie had onvoldoende power om dit effect te kunnen onderzoeken. Samenvattend is het bij elkaar zetten van subgroepanalyses van deze twee trials behulpzaam, omdat nu met redelijke zekerheid geconcludeerd kan worden dat er sprake moet zijn van een tweetal risico's, namelijk een toenemend aantal miskramen en bloedverlies in de vroege zwangerschap, wil behandeling effect hebben.

Bepaalde zinnen uit het AJOG-artikel haalt Vlaanderen uit zijn verband. Hij suggereert dat na counseling een patiënte alles kan krijgen wat zij wenst. Dat is niet de bedoeling van de auteurs, hetgeen ook blijkt uit de conclusie: '*Policy-makers and guideline developers will need to consider the evidence carefully to make balanced recommendations*'. Wij zijn van mening dat de genoemde trials en de bijbehorende subgroepanalyses voldoende wetenschappelijke onderbouwing geven voor een aannemelijk therapeutisch effect van progesterontoediening na tenminste drie onverklaarde herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis en vaginaal bloedverlies in een volgende zwangerschap. Het gaat hierbij om het bieden van een zeer laagdrempelige behandeling aan een beperkte subgroep met herhaalde miskraam zonder additionele onderliggende risicofactoren. Wij achten het van belang dat wij vrouwen die minder dan drie miskramen hebben doorgemaakt hierover informeren.

Er gaat te doen gebruikelijk na het verschijnen van nieuwe evidence vaak een tijd overheen voordat deze zich vertaald heeft in richtlijnupdates. De huidige discussie kan hier ongetwijfeld in faciliteren. Wij zouden aan de richtlijnmakers van de NVOG adviseren dit advies ten aanzien van progesterongebruik op te nemen, voor een beperkte groep vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam, in de update van de richtlijn Herhaalde Miskraam. En dit alles met medenemen van adviezen vanuit het AJOG-review om in het kader van veiligheid van gebruik van medicatie in de vroege zwangerschap, zwangerschapsuitkomsten en levendgeborenen in follow up-studies te registreren en bestuderen, zoals dat in een goede kwaliteitscirkel past. Tevens raden wij aan een aanvullend onderzoek te doen naar het pathofysiologische aangrijpingspunt van progesteron in deze subgroep van patienten. Hoe dit advies zich verder zal gaan vertalen naar de kliniek en de update van de richtlijn Herhaalde Miskraam zal naar onze mening vooral door de SIG Jonge Zwangerschap van de NVOG bepaald moeten worden.

Referentie

1. Coomarasamy A et al. *Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence*. Am J Obstet Gynecol 2020;223:167-76.
2. Burke JF et al. *Three simple rules to ensure reasonably credible subgroup analyses*. BMJ 2015;351:h5651.

Reactie SIG Jonge Zwangerschap



dr. Femke Mol

dr. Annemarie Mulders

dr. Melek Rousian

Allen bestuur SIG Jonge Zwangerschap

Het bestuur van de SIG Jonge Zwangerschap vindt het van belang dat er een goed opgezet onderzoek komt naar het mechanisme van progesteron dat een oorzakelijk verband (causation) onderzoekt.

Wij zien onder de leden van de SIG dat het voorschrijven van vaginaal *micronized* progesteron de weg naar de spreekkamer van met name centra met een jonge zwangerschapsunit en een spreekuur voor herhaalde miskramen al gevonden heeft. Het is de leden bekend dat de in Nederland verkrijgbare progesteronpreparaten voor deze indicatie niet geregistreerd zijn (off-label gebruik). Voor nu betekent het dat er, door het ontbreken van een landelijke richtlijn of standpunt van de beroepsgroep, aanvullende maatregelen nodig zijn, zoals overleg met de apotheker voor afleveren. Ook moet de patiënt geïnformeerd worden over off-label behandeling en moet zij hiermee instemmen. De voorschrijvend arts moet overleggen met de hoofdbehandelaar voordat hij off-label voorschrijft.¹

Momenteel vindt er een NVOG-richtlijnadaptatietraject van de ESHRE *Guideline on the management of recurrent pregnancy loss* plaats. Door goed gemaakte internationale richtlijnen te adapteren volgens de voorwaarden van de FMS wordt namelijk veel werk en geld bespaard, waardoor het mogelijk wordt voor veel meer zorgpaden toch een landelijke richtlijn op te stellen. Helaas duurt het nog even tot de ESHRE richtlijn is geadapteerd en daarin is bovendien nog niet in een module over micronized progesteron gebruik voorzien. De SIG Jonge Zwangerschap zou graag zien dat er gezamenlijk met ESHRE een extra module wordt gemaakt. Tot die tijd stellen wij voor om op korte termijn een NVOG-standpunt op te stellen. Hierin moet ook naar voren komen dat het alleen om micronized progesteron gaat (en niet dydrogesteron zoals Duphaston). Ook zullen we een advies moeten opnemen over op welk moment vrouwen en in welke setting progesteron voorgeschreven krijgen. We merken dat vanuit praktische overwegingen vrouwen met ≥ 3 miskramen al micronized progesteron krijgen voorgeschreven of afgeleverd voordat er bloedverlies is opgetreden en/of voordat er een vaginale echo is gemaakt waarbij een (vitale) IUG is vastgesteld. Wij vragen ons af of dit de juiste zorg is en of niet, zoals in de beschreven studies, de vrouw eerst een vaginale echo en een consult samen met haar partner moet krijgen. Zo is het ook mogelijk om vast te leggen hoe vaak elke unit progesteron aanbiedt, hoeveel vrouwen het uiteindelijk gaan gebruiken en wat de uitkomst was. Samengevat staan we met de implementatie nog in de begin-

fase. Een richtlijnmodule of een landelijk standpunt op korte termijn is gewenst. De SIG Jonge Zwangerschap gaat zich hiervoor inzetten en zal de vrouw en haar partner (indien van toepassing) hierbij betrekken.

Referenties

1. De voorwaarden die de IGJ stelt aan off-label voorschrijven zijn terug te vinden in het IGJ-standpunt Off-label voorschrijven Standpunt | 13-01-2018) en de interpretatie in het KNMG dossier Off label voorschrijven (bijgewerkt 10 juni 2020).

Contact

dr. Femke Mol, f.mol@amsterdamumc.nl

Obstetrisch geweld door het niet verkrijgen van informed consent

De BRAIN-methode als hulpmiddel

B. Dictus PA-klinisch verloskundige i.o., thans MSc, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam

M.J. de Winter-Visser PA-klinisch verloskundige i.o., thans MSc, Diaconessenhuis, Utrecht

Obstetrisch geweld is een overkoepelende term voor verschillende vormen van geweld vanuit de zorgverlener naar de patiënt. Feitelijk behelst deze term alle gebeurtenissen die vrouwen tijdens hun zwangerschap of bevalling als grensoverschrijdend hebben ervaren. Dit kan fysiek en/of verbaal geweld zijn, maar ook het niet verkrijgen van informed consent en verlies van autonomie vallen hieronder.¹ Het niet verkrijgen van geïnformeerde toestemming, informed consent, voor bepaalde (routine)handelingen tijdens de baring is een aantasting van de integriteit van de vrouw en dit kan leiden tot een traumatische bevallingservaring.¹ Als obstetrisch zorgverlener hebben we een belangrijke taak om dit te voorkomen.

Wat is obstetrisch geweld?

De term obstetrisch geweld komt oorspronkelijk uit Venezuela, waar in 2007 de wet voor vrouwen voor een leven zonder geweld werd opgesteld. In deze wet werd onder andere vastgesteld welke handelingen en wat voor gedrag er onder obstetrisch geweld vallen. Een voorbeeld hiervan is het dwingen van vrouwen op hun rug te bevallen.² Wereldwijd zijn er de laatste tientallen jaren rapporten over een zorgwekkende toename van medisch ingrijpen tijdens de bevalling en van gebrek aan respect voor vrouwen rondom de bevalling. De World Health Organisation (WHO) publiceerde in 2018 een standpunt dat iedere vrouw het recht heeft op waardige, respectvolle geboortezorg.³ Obstetrisch geweld kan worden verdeeld in zeven verschillende categorieën: fysiek geweld, seksueel geweld, verbaal geweld, discriminatie, te lage zorgstandaard, verlies van autonomie en gebrek aan privacy.¹ Bij fysiek, seksueel en verbaal geweld wordt onder andere het gebruik van dwang en het uitschelden of bedreigen van vrouwen bedoeld. Bij discriminatie kan gedacht worden aan het discrimineren op basis van sociaal-economische status. Onder niet voldoen aan de professionele zorgstandaarden valt het niet verkrijgen van informed consent, maar ook het uitvoeren van een hardhandig vaginaal toucher en het weigeren van pijnstilling wanneer hierom wordt gevraagd. Het verlies van autonomie en slechte communicatie worden gezien als een slechte verstandhouding tussen vrouw en zorgverlener. Wie denkt dat obstetrisch geweld voornamelijk buiten Nederland plaats vindt heeft het mis. In de studie van Van der Pijl *et al.* (2019) is onderzoek gedaan naar verschillende vormen van disrespect en grensoverschrijdend gedrag tijdens de bevalling in Nederland naar aanleiding van de campagne #genoeggezwegen uit 2016 van de Stichting Geboortebeweging.⁴ Vrouwen voelden zich niet serieus genomen en zij ervoeren gebrek aan empathie. Ze noemden bijvoorbeeld zich alleen gelaten te hebben gevoeld, maar ook dat er vaak 'over' hen

werd gepraat in plaats van 'met' hen. Ook voelden vrouwen zich gedwongen tot bepaalde handelingen of interventies ondanks hun expliciete weigering. Bijvoorbeeld het uitvoeren van fundusexpressie of een vaginaal toucher terwijl er door de vrouw werd gevraagd te stoppen. Dit resulteerde vaak in een gevoel van controleverlies en verlies van autonomie. Juist deze punten veroorzaken dat vrouwen de baring als traumatisch kunnen ervaren. In Nederland ervaart 9 tot 21 procent van alle vrouwen haar bevalling als traumatisch. Een paar procent ontwikkelt zelfs een posttraumatische stressstoornis (PTSS).⁵

Informed consent

Waar kwaliteit van zorg overall hoog in het vaandel staat is er in zekere zin een blinde vlek ontstaan in het gebrek aan verkrijgen van informed consent. Het krijgt binnen de geboortezorg weinig aandacht.⁶ Het feit dat juist dit een oorzaak is van een traumatische bevallingservaring onderstreept het belang van *informed consent* en *shared decision making* in de geboortezorg. Naast het belang van het voorkomen van een traumatische bevallingservaring is het verkrijgen van informed consent al sinds 1995 wettelijk verplicht, ook in acute situaties. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) zegt dat de patiënt toestemming moet geven voor het uitvoeren van medische handelingen. Hoe invasiever en electiever de handeling, hoe strenger de eisen zijn.⁷ De zorgverlener moet de patiënt informeren over de inhoud, het doel, de gevolgen en alternatieven van de procedure. Idealiter heeft de vrouw gelegenheid tot het stellen van vragen en heeft zij gelegenheid om deze informatie te verwerken. Dit is echter vaak niet mogelijk tijdens de baring omdat de vrouw pijn heeft of vermoeid is. Dit maakt ook dat informed consent niet altijd correct wordt toegepast.⁸ Het zou daarom goed zijn om vrouwen reeds in de zwangerschap voor te lichten over de potentiële obstetrische interventies die tijdens de baring niet ongebruikelijk zijn. Ook het geven van meer voorlichting over de cijfers en statistieken zou helpen als voorbereiding op de bevalling. Er zit namelijk vaak een discrepantie tussen de verwachtingen van vrouwen en de daadwerkelijke uitkomsten.⁸ Verloskundigen aan wie is gevraagd waarom zij informed consent niet correct toepassen zeggen dat zij altijd handelen vanuit het oogpunt van wat zij de beste zorg voor moeder en kind vinden: het ethische principe weldoen.⁹

Een stap richting een wereld zonder obstetrisch geweld is het erkennen van het bestaan ervan. Het is daarnaast essentieel om besef te hebben van het belang van informed consent en shared decision making. In de context van de richtlijn Bevallingsgerelateerde PTSS en PTSS-klachten van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) wordt ook benadrukt dat informed consent niet alleen een juridische ver-

eiste is, maar ook dat gebrek aan informatie, inspraak en toestemming voor vrouwen kan bijdragen aan een traumatische ervaring.¹⁰

De BRAIN-methode

Om informed consent en shared decision making te realiseren kan gebruik worden gemaakt van de zogenaamde BRAIN-methode. Deze wordt internationaal gebruikt en is ontwikkeld door de International Childbirth Education Association. Het is een relevant en handig hulpmiddel in het gesprek tussen zorgverlener en patiënt om te komen tot shared decision making en informed consent. Een zorgverlener kan zijn gedachten vormen aan de hand van de letters.

Benefits: Wat zijn de voordelen? Wat hopen we te bereiken?

Risks: Wat zijn de risico's, zijn er bijwerkingen of eventuele bijkomende interventies?

Alternatives: Wat zijn alternatieven? Zijn er alternatieven? Wat gebeurt er bij niets doen of afwachten?

Intuition: Wat zegt mijn intuïtie?

Next: Wat is de volgende stap? Kunnen we een beslissing nemen, is er tijd nodig om na te denken en te overleggen of is er nog meer informatie nodig?

Op deze manier is er een hulpmiddel om het gesprek aan te gaan en de zwangere vrouw centraal te stellen. In de richtlijn bevallingsgerelateerde PTSS van de NVOG wordt de BRAIN-methode ook aanbevolen.¹⁰

Traumatische bevallingservaring

Voor een positieve bevallingservaring is een fysiologisch verloop niet direct een voorwaarde; het gaat vrouwen meer om controle over de gebeurtenissen en betrokkenheid bij beslissingen.¹¹ Gezamenlijke besluitvorming (shared decision making) middels transparante communicatie geeft een vrouw gevoel van controle.¹² Een baring die in de ogen van een gynaecoloog

of verloskundige fysiologisch en goed is verlopen kan voor de vrouw zelf, of voor omstanders (zoals de partner), toch traumatisch zijn. Meestal zit de oorzaak van een traumatische bevallingservaring niet primair in het fysiek lijden of zware medische ingrepen, maar in het ontbreken van heldere communicatie, respect, uitleg en emotionele ondersteuning. Het verlies van en/of gebrek aan controle en interactie met de zorgverlener worden als de belangrijkste factoren genoemd waardoor vrouwen hun bevalling als traumatisch hebben ervaren.¹²

Wanneer een vrouw continu wordt begeleid tijdens de baring is er niet alleen meer kans op een spontane vaginale baring, maar ook houden vrouwen minder vaak een negatief gevoel aan hun bevalling over.¹³ In onderzoek van Koster *et al.* (2019) naar traumatische bevallingservaringen werd genoemd dat er behoefte is aan vrouwgerichte zorg die persoonlijk en menselijk is. Cruciaal is dat de zorg informed consent en shared decision making omvat. Zorgverleners moeten continu evalueren of de vrouw consequent deel uitmaakt van haar eigen bevalproces en daarbij moeten ze voortdurend in gesprek blijven met de vrouw.¹⁴ Medemenselijkheid is een kernbegrip dat altijd gehanteerd zou moeten worden. Waarbij aandacht is voor de ervaringen en behoeften die iedere individuele vrouw heeft met betrekking tot besluitvorming over haar eigen bevalling. Obstetrisch zorgverleners zouden, naast de maternale en foetale uitkomsten, ook veel waarde moeten hechten aan de individuele ervaring van de vrouw. Indien obstetrisch zorgverleners slechts gefocust zijn op gezondheidsuitkomsten gaan zij immers voorbij aan de vrouw die bevalt.¹⁵

In een Nederlands retrospectief onderzoek onder meer dan 2000 vrouwen die hun bevalling als traumatisch hadden ervaren gaf 14 procent van de vrouwen aan dat hun trauma voorkomen had kunnen worden als er geen interventies zonder hun toestemming hadden plaatsgevonden. Voor 30 procent was gebrek aan autonomie en gebrek aan betrokkenheid bij de besluitvorming traumatisch.¹² In een systematische review waarin is onderzocht wat kan leiden tot een positievere bevallingservaring, werden ondersteuning tijdens de bevalling, minimale medische interventies en het zorgen voor goede voorbereiding genoemd. Het scheppen van realistische verwachtingen blijkt ook erg belangrijk te zijn.^{12,16} Zoals eerder benoemd blijkt dat vrouwen niet altijd realistische verwachtingen hebben van hun bevalling en niet op de hoogte zijn van de kans op bijvoorbeeld een sectio.⁸ Hoe vaak komt er niet een geboorteplan voorbij waarvan de verwachtingen van de bevalling niet realistisch zijn? Het is een taak van de obstetrisch zorgverlener om tijdens de voorlichting in de zwangerschap niet alleen het fysiologische proces van de baring te belichten, maar ook de kans dat een vrouw pijnstilling of bijstimulatie van de weeën nodig heeft te benoemen. Het voorkomen van een traumatische bevallingservaring is van wezenlijk belang. Het is noodzakelijk dat er erkenning van deze problematiek is bij de zorgverleners.

Conclusie

Concluderend kunnen we zeggen dat obstetrisch geweld ook in de Nederlandse geboortezorg voorkomt en dat dit de kans op een traumatische bevallingservaring vergroot. Het is essentieel dat een vrouw altijd goede informatie krijgt. Dit begint al



in de zwangerschap. Realistische verwachtingen scheppen is belangrijk om uiteindelijk de bevalling als positief te ervaren. Vrouwen hebben het recht op shared decision making en alternatieve opties dienen besproken te worden. Te allen tijde zijn respectvolle zorg en autonomie belangrijk, ook in acute situaties dient informed consent en toestemming verkregen te worden voor medische handelingen. Bewustwording hiervan kan helpen bij het toepassen in de praktijk. Daarnaast is de boodschap dat de BRAIN-methode een goed hulpmiddel is voor het verkrijgen van informed consent. Verder onderzoek naar de barrières die zorgverleners ervaren voor het verkrijgen van informed consent kan zinvol zijn.

Referenties

- 1 Bohren, M.A., Vogel, J.P., Hunter, E.C., Lutsiv, O., Makh, S.K., et al. *The mistreatment of women during childbirth in health facilities globally: a mixed-methods systematic review*. 2015. 12(6) PLOS Medicine.
- 2 Pérez D'Gregorio, R. *Obstetric violence: a new legal term introduced in Venezuela*. 2010. International Journal of Gynecology & Obstetrics.
- 3 WHO (World Health Organization). *Recommendation on respectful maternity care during labour and childbirth*. 2018.
- 4 Pijl, M.S.G., van der, Hollander, H.M., Linden, T., van der, Verweij, T., Holten, L. et al. *Left Powerless: A qualitative social media content analysis of the Dutch #breakthesilence Campaign on negative and traumatic experience of labour and birth*. 2020. PLOS ONE
- 5 Stramrood, C.A.I., Paarlberg, K.M., Huis in 't Veld, E.M.J., Berger, L.W.A.R., Vingerhoets, A.J.J.M., Weijmar Schultz, W.C.M., Pampus, M.G., van, *Posttraumatic stress following childbirth in homelike and hospital settings*. J Psychosom Obstet Gynecology. 2011. 32(2): 88-97.
- 6 Freedman, L.P. & Kruk, M.E. *Disrespect and abuse of women in childbirth: challenging the global quality and accountability agendas*. 2014. Volume 384, issue 9948, E42-E44. The Lancet.
- 7 WGBO. *De wet op de geneeskundige behandelovereenkomst*. www.rijksoverheid.nl 2020. Geraadpleegd op 10-04-2020.
- 8 Sturgeon, T.E., Ayaz, H., McCrorie, K. & Stewart, K. *Informed consent in obstetrics - a survey of pregnant women to set a new standard for consent in emergency obstetric interventions*. 2020. The Journal of Obstetrics and Gynaecology
- 9 Grootens, G., Kremer, A. & Mink, M. *Post traumatische stress stoornis in relatie tot informed consent*. 2017. Stichting Bevallingstrauma.
- 10 NVOG. *Richtlijnen database Federatie Medisch Specialisten: Preventie PTSS na de bevalling*. Toolbox. https://richtlijnen database.nl/richtlijn/bevallingsgerelateerde_ptss_en_ptss-klachten/preventie_ptss_na_de_bevalling.html. Geraadpleegd op 10-04-2020.
- 11 Nieuwenhuijze M.J. *On Speaking Terms. Choice and shared decision-making in maternity care*. Proefschrift. 2014.
- 12 Hollander, M.H., Hastenberg, E., Dillen, J. van, Pampus, M.G. van, Miranda, E. de, et al. *Preventing traumatic childbirth experience: 2192 women's perceptions and views*. Arch Women Ment Health. Aug 2017. (4): 515-523.
- 13 Bohren, M.A., Hofmeyr, G.J., Sakala, C., Fukuzawa, R.K., Cuthbert, A. *Continuous support for Women during childbirth*. 2017. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- 14 Koster, D., Romijn, C., Sakko, E., Steenhuis, N., Vries, D. et al. *Traumatic childbirth experiences: practice-based implications for maternity care professionals from the woman's perspective*. Scandinavian Journal of Caring Sciences. 2019. 1-8.
- 15 Fontein-Kuipers, Y., Romijn, C., Sakko, E., Stam, C., Steenhuis, N. et al. *Women's traumatic childbirth experiences: Reflections and implications for practice*. OA Journal of Pregnancy and Child Care; 2018. 1(1).
- 16 Taheri, M., Takian, A., Taghizadeh Z., Jafari, N. & Sarafraz, N. *Creating a positive perception of childbirth experience: Systematic review and meta-analysis of prenatal and intrapartum interventions*. Reproductive Health. 2017. 15(1):1-13.

17 KNOV. *De verloskundige.nl Een goede keuze maken*. <https://deverloskundige.nl/zwangerschap/subtekstpagina/298/een-goede-keuze-maken/>. Geraadpleegd op 15-12-2020.

Samenvatting

Obstetrisch geweld is een overkoepelende term voor verschillende vormen van geweld vanuit de zorgverlener naar de patiënt, die zowel wereldwijd als in Nederland voorkomen in de obstetrie. Verschillende vormen hiervan zijn fysiek, seksueel en verbaal geweld. Ook het niet verkrijgen van informed consent en verlies van autonomie van de vrouw zijn vormen van obstetrisch geweld. Dit kan uiteindelijk leiden tot een traumatische bevallingservaring. Het is essentieel dat er meer besef komt van het belang van informed consent en shared decision making. De BRAIN-methode is een hulpmiddel om informed consent te verkrijgen via shared decision making. Het acroniem BRAIN staat voor wat er aan bod dient te komen tijdens het gesprek. Benefits: Wat zijn de voordelen? Risks: Wat zijn de risico's? Alternatives: Wat zijn alternatieven? Intuition: Wat zegt mijn intuïtie? Next: Wat is de volgende stap? De BRAIN-methode biedt handvatten om het gesprek aan te gaan met de zwangere vrouw en zorg op maat te kunnen geven.

Trefwoorden

Obstetrisch geweld, traumatische bevallingservaring, informed consent, shared decision making, de BRAIN-methode

Summary

Obstetric violence is an overarching term for various forms of violence from the healthcare professional to the patient in obstetrics that occurs both worldwide and in the Netherlands. This includes physical, sexual and verbal abuse. Furthermore, not obtaining informed consent and women's loss of autonomy are also forms of obstetric violence. This can ultimately lead to a traumatic delivery experience. It is essential to better understand the importance of informed consent and shared decision making. The BRAIN-method is a tool to obtain informed consent through shared decision making. The acronym BRAIN stands for what should be discussed during the conversation. Benefits: What are the benefits? Risks: What are the risks? Alternatives: What are the alternatives? Intuition: What does my intuition say? Next: What is the next step? The BRAIN-method provides tools to conduct a conversation with the pregnant woman and to provide customized care.

Keywords

Obstetric violence, traumatic birth experience, informed consent, shared decision making, BRAIN-method

Contact

Berna Dictus, b.dictus@ikazia.nl
Maud de Winter-Visser, mvisser1@diakhuis.nl

Belangenverstrengeling

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



Mieke Kerkhof

Communiceren is zenden en ontvangen

Het is vandaag een prachtige dag, ik heb heerlijk geslapen en met gezwinde vaart snel ik op mijn e-bike naar het door mij innig beminde hospitaal. Ik doe mijn werk met veel plezier. Af en toe ontvang ik e-mailberichten van gepensioneerde collegae. Ze proberen mij jaloers te maken met bepaalde opmerkingen. Bijvoorbeeld over hun stressniveau dat het nulpunt heeft bereikt en over het ontbreken van nachtelijke telefonische storingen. Fijn dat ze zo genieten, denk ik, maar ik hoef nog niet zo nodig. Ik druk op het stuur het knopje *high speed* in, op naar het zwangerenspreekuur.

Net na de koffiepauze verschijnen een man en een vrouw. Nu leerde ik van mijn opleiders dat een patiënt nooit lastig is. Als je iets dergelijks meent te ervaren, dan ligt dat altijd aan jezelf. Toch weet deze man mijn zonnige humeur bijna te verzieken. Bij binnenkomst kijkt hij mij neerbuigend aan. Hij zal zijn vrouwtje weleens even laten zien hoe je een medisch specialist aan moet pakken. Ik ben op mijn hoede. De combinatie van een laag IQ en verbale agressiviteit is een slechte, weet ik uit ervaring.

Hij neemt meteen het woord: 'Ik zal jou*) eens wat zeggen, ik heb nul komma nul vertrouwen in de hele zorg.' Ik heet het stel van harte welkom, verzoek hen om 'lekker' te gaan zitten en leg alvast de manchet van de bloeddrukmeter om haar arm.

Hij: 'Dat zit zo, ik heb wel zoveel meegemaakt met mijn familie dat ik geen enkele witjas meer vertrouw.' Een fijn beginnetje van het consult, maar gelukkig blijf ik rustig. Zij is net zwanger en heeft een chronische nierziekte, dus er is een dijk van een medische indicatie. Een uitweg naar de eerste lijn is er jammer genoeg niet; enkele maanden lang zal ik hun hoofdbehandelaar zijn, er zit niets anders op.

Ik maak een echo, regel de laboratoriaaanvraag en informeer of ze een NIPT-counseling willen. Zij haalt adem om antwoord te geven, maar hij is haar voor.

Hij: 'Jij bekijkt het maar met jouw verkooppraatjes, ik ga daar geen cent voor neerleggen, we doen de twintigwekenecho wel.' Ik leg hem uit wat een NIPT zoal inhoudt. Even is hij hoopgevend kalm, maar dan vervolgt hij: 'Luister eens even goed, doktertje, ik ben loodgieter. Als bij jou thuis nou het water onder de badkamerdeur door stroomt, wat doe jij dan? Hè? Wat doe jij dan? Dan ga jij eerst bij de Karwei een plopper halen, dan ga jij niet direct honderden euro's neerleggen voor nieuwe leidingen.' Ik moet even nadenken over deze metafoor.

Dan vraag ik het gericht aan haar, wat wil zij? Zij hapt weer naar adem om een reactie te geven, maar hij vervolgt: 'Dat hebben wij thuis al besproken, doe jij nou maar gewoon die twintigwekenecho, dat verdienmodelletje van jou, dat boeit mij niet.'

Ik vraag hem hoe hij weet dat de twintigwekenecho even goed is als de NIPT. Hij zegt dat hij dat van de verwijzend verloskundige heeft gehoord. Ik bel deze collega op en zet haar op de luidspreker. Zij vertelt dat dit een misverstand moet zijn. Zij heeft dat niet gezegd. Hij legt zijn behaarde onderarmen op het bureau en briest naar zijn vrouw: 'Godnondeju.' Zij fluistert dat het aan haar ligt en dat ze het kennelijk niet goed begrepen heeft. Hij geeft schoorvoetend toe: 'Ja, hoor eens, ik was er niet bij hè, ik moest werken bij de baas.' Ik vraag aan hem waar hij momenteel bezig is. Het gesprek neemt een plezierige wending. Hij vertelt honderduit dat hij momenteel loden leidingen vervangt door 'mooi modern spul' en dat hij dat ontzettend goed kan. Ik zeg vol trots dat ik dochter ben van een aannemer en dat ik veel loodgieters bezig heb gezien. Dat ik dat heel knappe ambachtslieden vind. Zijn bevroren kaken ontdooien in een ontwapenende glimlach.

'Doe dan toch maar,' zegt hij. Ik vraag wat ie bedoelt. 'Nou jij weet wel, dat NIPT-gedoe.' Ik spreek een counseling af en ze vertrekken weer. Ik ben best groots dat ik deze ontmoeting zonder felle discussies heb kunnen afronden. Gelukkig had ik de juiste zendfrequentie te pakken.

Terwijl hij de deurklink vastpakt heeft hij het laatste woord. 'Maar je moet wel weten, dat NIPT hè, ik sta daar heel septisch in.'

*) *Echte Brabanders tutoyeren altijd.*



Relating genomic and functional heterogeneity to clinical outcomes in epithelial ovarian cancer

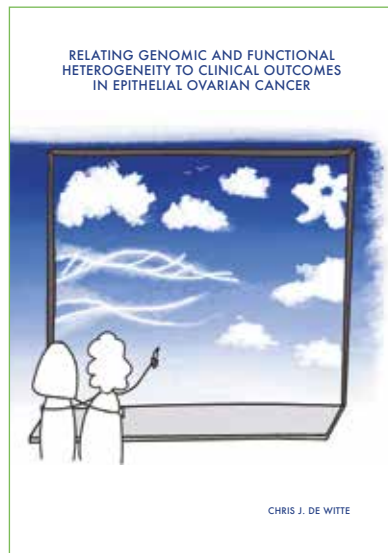
Promovendus **Chris J. de Witte** | promotoren **prof. dr. P.O. Witteveen**, **prof. dr. R.P. Zweemer** | copromotor **dr. W.P. Kloosterman**
17 september 2020, Universiteit Utrecht

Waar gaat je proefschrift c.q. onderzoek over?

Mijn proefschrift gaat over technieken die een meer gepersonaliseerde aanpak van ovariumcarcinoom mogelijk maken. Het beschrijft het kweken van organoïden van patienten met ovariumcarcinoom, cellen van de tumor die in het laboratorium 3-dimensionaal groeien en 'minitumoren' vormen. Dit proefschrift laat zien dat ovariumcarcinoom organoïden representatief zijn voor de tumoren, zowel op weefsel-niveau als op DNA-niveau. De organoïden kunnen gedurende lange tijd gekweekt worden en vertegenwoordigen alle belangrijke subtypen van ovariumcarcinoom. De eerste medicijntesten op ovariumcarcinoom organoïden laten zien dat de reactie van deze minitumoren op geneesmiddelen vrij nauwkeurig de reactie bij de betreffende patiënten weergeeft. Daarnaast laten medicijntesten verschillen in response tussen patiënten en tussen tumorlocaties van individuele patiënten zien; deze techniek weet dus de complexiteit van deze ziekte te vatten. Tot slot beschrijven wij dat DNA-onderzoek waardevolle aanknopingspunten kan bieden voor het selecteren van de meest geschikte therapie. In de toekomst kunnen deze bevindingen mogelijk helpen om patiënten een behandeling op maat te bieden en zo de overlevingskans te vergroten.

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

Het testen van medicijnen op organoïden van patiënten met ovariumcarcinoom en het verrichten van DNA-onderzoek op de tumoren van patiënten kunnen beide bijdragen aan een meer gepersonaliseerde aanpak van deze heterogene ziekte.



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

In dit proefschrift laten we zien dat 3D-celkweken (organoïden) van ovariumcarcinoom representatief zijn voor tumoren van individuele patiënten en dat deze organoïden gebruikt kunnen worden voor medicijntesten. Deze techniek kan in de toekomst dienen om de individuele medicijnrespons te voorspellen buiten het lichaam van de patiënt.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Voordat organoïden in de kliniek kunnen worden geïntroduceerd is er vervolgonderzoek nodig naar de relatie tussen resultaten in het laboratorium en bij patiënten, en naar de voorspellende waarde van behandelresultaten op de lange termijn. Hiertoe hebben we in hoofdstuk 4 een studieprotocol geschreven voor een prospectieve observationele cohortstudie. Het doel van deze studie is het vaststellen van de voorspellende waarde van organoïden voor lange termijn klinische response (gedefinieerd als progressie vrije overleving). Tevens adviseren we nog een aanvullende optimalisatie stap van

het kweekmedium om het mogelijk te maken om van meer patiënten succesvol organoïden te kunnen kweken.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie en wat was je antwoord daarop (of had je achteraf willen antwoorden)?

De vraag van prof. dr. H.W. Nijman: 'U schetst dat als u bij een patiënt met gemetastaseerde ziekte stukjes ziekte neemt van verschillende lokalisaties de medicijnreactie verschillend is. Daar zou de leek toch enige mismoedigheid aan kunnen ontlenen. Wat moet ik nou? Moet ik nou van elke patiënt 1, 3, 5, 10 organoïden creëren en daar dan conclusies uit trekken of ziet u nog een andere oplossing?'

Mijn antwoord: heterogeniteit is een belangrijk probleem bij ovariumcarcinoom. Idealitair zouden we daarom in de nabije toekomst zoveel mogelijk organoïden van een patiënt moeten ontwikkelen en deze uitgebreid analyseren op DNA- en RNA-niveau. Als we meer hebben geleerd over de DNA- en RNA-profielen en hun relatie tot organoïde medicijnresponse, kunnen we in verdere toekomst mogelijk de organoïde stap overslaan en ons beperken tot een DNA-/RNA-screening van tumoren.

De suggestie die prof. Nijman vervolgens opperde, namelijk een mix maken van diverse tumorlocaties, hier één organoïde van maken en deze screenen op medicijnen kan een interessant en goedkoper alternatief zijn. Helaas missen we met deze aanpak wel de mooie kans om meer te leren over de (functionele) heterogeniteit van ovariumcarcinoom, en daar is nog veel te winnen.

U kunt het proefschrift downloaden via deze link: www.globalacademicpress.com/ebooks/chris_de_witte/



drs. A.A. de Ruigh



dr. A.W. Kastelein

In samenwerking met dr. M.D. van Zijl, aios gynaecologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Trends in geboortecijfers

In december 2020 hebben minister Van Ark en staatssecretaris Blokhuis de Tweede Kamer geïnformeerd over de stand van zaken in en rond de geboortezorg. Er werd geconcludeerd dat, daar waar eerder altijd een daling werd gezien in de perinatale sterfte, deze daling in de afgelopen zes jaar lijkt te stagneren. Een conclusie die onder meer gebaseerd is op de perinatale sterftcijfers uit 2019 en een RIVM-rapport uit december 2020 met daarin een interpretatie van trends, oorzaken en verboden rond perinatale sterfte.

Jaarlijks presenteert Perined de geboortecijfers.¹ Deze cijfers zijn gebaseerd op de Perinatale Registratie Nederland, waarin verloskundigen (LVR1), gynaecologen (LVR2) en kinderartsen/neonatalogen (LNR) gegevens over de zwangerschap, bevalling en ziekenhuisopnames (tot 28 dagen postpartum) vastleggen. Perined registreert alle bevallingen na 22 weken amenorroeduur waarbij er sprake was van een geboortegewicht boven de 500 gram. In deze perinatale registratie worden naar verwachting jaarlijks 96-98% van alle kinderen geregistreerd. De gegevens uit de perinatale registratie worden na verwerking door Perined aan de zorgverleners teruggekoppeld als kwaliteitsindicatoren. De data uit Perined worden daarnaast gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

Trends in perinatale sterfte

Rond 1950 was de perinatale sterfte in Nederland hoog, waarna een sterke daling tot de jaren 80 volgde. In de periode 1980-2004 heeft die daling zich in Nederland minder sterk doorgezet dan in vele andere, ons omringende hoge-inkomenslanden.²⁻⁴ Na 2010 was de daling in Nederland juist weer iets sterker dan in de ons omringende landen, meest waarschijnlijk veroorzaakt door een aantal positieve veran-

deringen op het gebied van geboortezorg.^{5,6} Hiertoe behoren onder andere de invoering van de perinatale audit, de invoering van het structureel echoscopisch onderzoek (SEO), de betere prognose en behandeling van extreme vroeggeboorte (richtlijn Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte 2010, NVK/NVOG) en de ontwikkeling en invoering van de richtlijn Minder leven voelen. Lanting *et al.* betoogden in 2015 dat deze daling zijn oorzaak mede vond in een lager percentage zwangere dat tijdens de gehele zwangerschap dagelijks heeft gerookt (9,9% in 2005 en 6,3% in 2010).⁷ Tot slot werd door diverse studies gewezen op de afname van het aandeel meerlinggeboortes door veranderingen in het IVF-beleid (steeds vaker single embryo transfer) en de invloed daarvan op de totale perinatale sterfte.⁸

De rol van vroeggeboorte in perinatale sterfte

Het voorkomen van vroeggeboorte en (daarmee) van een laag geboortegewicht zijn belangrijke aandachtspunten bij het terugdringen van perinatale sterfte. In 2011 rapporteerden Schaaf *et al.* op basis van de data uit Perined een daling in vroeggeborenen van 6,4% in 2000 tot 6,0% in 2007 ($p < 0,0001$).⁹ Bij tweelingen werd in deze periode geen daling in vroeggeboortes gezien, mogelijk verklaard door het aantal geplande inleidingen (en iatrogene vroeggeboortes) in deze groep (47,3% in 2000 versus 47,7% in 2007, $p = 0,0047$).⁹ Van Zijl *et al.* onderzochten het risico op vroeggeboorte in de daaropvolgende jaren, tussen 2008 en 2015, in een populatie van 1.303.786 vrouwen met een eenlingzwangerschap en 44.951 vrouwen met een meerlingzwangerschap.¹⁰ De auteurs lieten een daling zien in het aantal vroeggeboortes (<37 weken) onder eenlingen van 5,6% in 2008 naar 5,3% in 2015 ($p < 0,001$). Dit gold zowel voor de spon-

tane (3,0% naar 2,8%, $p < 0,001$) als iatrogene vroeggeboortes (2,6% naar 2,5%, $p < 0,001$). Het aantal extreme vroeggeboortes (<27 weken) bij eenlingen leek wel (licht) te stijgen in deze periode. Ook het totale aantal vroeggeboortes (<37 weken) onder meerlingen leek in deze periode te stijgen (50,9% in 2008 naar 52,2% in 2015). Dit werd met name veroorzaakt door een toename in het percentage iatrogene vroeggeboortes in deze groep (stijging van 36,7% in 2008 naar 38,2% in 2015, $p < 0,0001$).¹⁰ Een mogelijke verklaring hiervoor is de implementatie van de NVOG-richtlijn Meerlingzwangerschap (2011), waarin een electieve inleiding tussen 36 en 37 weken wordt geadviseerd bij een ongecompliceerde monochoriale gemelli graviditeit. Echter, zowel het aantal meerlingen als het aantal IVF/ICSI-zwangerschappen in de periode 2008-2015 daalde juist.¹⁰

Stagnatie in perinatale sterfte sinds 2015

In de laatste zes jaar wordt er dus een stagnatie gezien in de perinatale sterftcijfers (2015: 7,8 per 1000 levendgeborenen vanaf 22 weken tot en met 28 dagen postpartum tot 2019: 7,8 per 1000 levendgeborenen).¹ Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft vervolgens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd te onderzoeken waarom de perinatale sterfte niet langer daalt. Het RIVM heeft naar de relatie tussen verschillende zorgfactoren en perinatale sterfte vanaf 24+0 weken tot en met 7 dagen postpartum gekeken.⁸ In 2019 was dat 4,6 per 1000 geboren kinderen, in 2018 was dat 4,5 per 1000 geboren kinderen. Het perinatale sterftcijfer vanaf 24+0 tot en met 7 dagen postpartum kan mogelijk meer zeggen over de kwaliteit van zorg, omdat bij deze berekening alle zwangerschapsafbrekingen (*Termination of Pregnancy*, ToP) geëxcludeerd

Studie Acronym	Inclusies	Vraagstelling	Populatie	Opzet	Interventie vs. controle	Primaire uitkomstmaat
PC	Beoogd 400 Behaald: 202	Evaluëren van de meest effectieve behandeling van een vroeggeboorte bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (<AD 34 weken) en een korte cervixlengte of een indicatie voor een primaire cerclage vóór AD 16 weken	Vrouwen met een vroeggeboorte in de anamnese met óf een korte cervixlengte (≤ 25 mm) óf een indicatie voor een primaire cerclage vóór AD 16 weken	Internationale open label non inferior multicenter RCT	Pessarium vs. cerclage	Vroeggeboorte < AD 32 weken
Quadruple- P (QP)	Eenlingen: Beoogd 628 Behaald 541 Meerlingen: Beoogd 332 Behaald 204	Effectiviteit van een pessarium vs. progesteron in vrouwen met een asymptomatische verkorting van de cervixlengte	Vrouwen met een eenlingzwangerschap met een asymptomatische verkorte cervix (≤ 35 mm) tussen AD 18 en 22 weken, vrouwen met tweelingzwangerschap met een asymptomatische verkorte cervix (< 38 mm) tussen AD 16 en 22 weken	Open multicenter RCT. Tevens een cohort niet-deelnemers (weigeraars)	Pessarium (Arabin pessarium) vs. progesteron (Utrogestan dagelijks 200mg vaginaal) tot 36 weken	Samengestelde uitkomstmaat van adverse neonatal outcomes (zowel mortaliteit als morbiditeit)

Afkortingen: AD; amenorroeduur, RCT; randomized controlled trial.

worden en dit cijfer niet afhankelijk is van de LNR-registratie (registratie van kinderartsen/neonatalogen tot 28 dagen postpartum). De LNR heeft in Nederland helaas geen volledige landelijke dekking. Er zou dus sprake van onderrapportage van late neonatale sterfte kunnen zijn.

Wanneer het perinatale sterftcijfer geïnterpreteerd wordt aan de hand van de vier factoren die sterk samenhangen met perinatale sterfte (de zogenaamde BIG 4): 1. prematuriteit (amenorroeduur <37 weken), 2. *Small for Gestational Age* (SGA, gewichtspercentiel <P 10), 3. Apgar-score <7 na 5 minuten postpartum en 4. ernstige congenitale afwijkingen, werd gezien dat van de kinderen die met minstens één van de BIG 4-aandoeningen geboren werden in 2019 2,2% overleed (na 24 weken zwangerschap tot en met 7 dagen postpartum, n=609). Wanneer dit wordt vergeleken met het landelijke perinatale sterftcijfer (4,5 per 1000 levendgeborenen, vanaf 24 weken zwangerschapsduur en tot en met 7 dagen post-

partum) is het perinatale sterftcijfer onder kinderen met minstens één van de BIG 4-aandoeningen bijna vijf keer zo hoog.¹

De belangrijkste reden voor de afvlakking in perinatale sterfte sinds 2015 lijkt gerelateerd aan een stijging van de sterfte onder vroeggeboortes bij een zwangerschapsduur tussen 24 en 32 weken (Perined-cijfers). Een verklaring zou kunnen zijn dat de implementatie van diverse preventieve strategieën heeft geleid tot verlenging van de zwangerschapsduur met enkele dagen tot weken. Zwangerschappen die anders resulteerden in een immature partus leiden nu tot een extreme vroeggeboorte, met een hoog risico op perinatale sterfte. Daarnaast is er sinds 2006 'actieve opvang' mogelijk bij neonaten geboren vanaf 25+0 weken ammenorroeduur, en sinds 2010 vanaf 24+0 weken. Van Zijl *et al.* betogen dat dit mogelijk een verklaring is voor de *daling* in intra-uteriene sterfte die gezien wordt tussen 2008 en 2015 (0,42% vs. 0,35%, p <0,0001) en de

(lichte) *toename* in het aantal extreme vroeggeboortes <27 weken (0,25% in 2008 naar 0,28% in 2015).¹⁰

De stagnatie in het perinatale sterftcijfer kan mogelijk ook verklaard worden door opnieuw een toename van risicofactoren voor vroeggeboorte. Zo wordt er in Nederland vaker obesitas gezien bij vrouwen in de fertiele levensfase. Zeven procent van de vrouwen tussen 19-24 jaar heeft een *Body Mass Index* (BMI) >30, en in de leeftijdsgroep 40-44 jaar is er bij ongeveer 15% van de vrouwen sprake van een BMI >30.⁸ Ook neemt het aantal geboortes in Nederland toe bij vrouwen afkomstig uit Azië en Afrika, onder wie ook asielzoekers en statushouders. Een kwetsbare groep (met vaak een lagere sociaaleconomische status) waarvan het aandeel in het totale perinatale sterfte cijfer geschat wordt op 10%.⁸

Preventieve maatregelen

Preventieve maatregelen vóór, tijdens en na de zwangerschap moeten de

komende jaren de vroeggeboorte cijfers laten dalen en daarmee perinatale sterfte terugdringen. Maatregelen op het gebied van leefstijl (gewicht-verlies, stoppen met roken) en zorg voor kwetsbare zwangeren moeten het verschil gaan maken.

Een goede start (in 'de eerste 1000 dagen') zal bijdragen aan het voorkomen van problemen – zowel fysiek als mentaal – op latere leeftijd. Belangrijke initiatieven zijn onder meer het landelijke programma Kansrijke Start en het Preventieakkoord. Met het actieprogramma Kansrijke Start wil de overheid zich richten op de zorg en ondersteuning van kwetsbare gezinnen, onder andere door (landelijke) preventieve interventies (waar mogelijk al vóór de zwangerschap) en instrumenten gericht op een vroege herkenning en screening van kwetsbare zwangere vrouwen. Deze activiteiten moeten landelijk een sterke en duurzame verbinding met de Verloskundig Samenwerkingsverbanden (vsv's) in de regio krijgen. Door kwetsbaarheid vroeg te identificeren in deze groep is gezondheidswinst te boeken. Het plaatsen van de geboortezorg in een breed, multidisciplinair perspectief en het verbinden van de geboortezorg met het sociale domein (bijvoorbeeld via de Healthy Pregnancy 4 All programma's, het Programma Sociaal Domein en andere activiteiten uit het Kansrijke Start programma) is hierin effectief.

Met betrekking tot preventieve maatregelen tijdens de zwangerschap is het voorkomen van een vroeggeboorte een belangrijk doel. Naast een multidisciplinaire benadering en optimalisatie van de klinische zorg, is er ook aandacht nodig voor preventie. De consortiumstudies *Quadruple-P* en *PC* spelen hierin een belangrijke rol, waar de effectiviteit van progesteron, een pessarium of een cerclage worden onderzocht in het voorkomen van vroeggeboorte bij zwangere vrouwen met een (asymptomatische) cervixlengteverkorting met of zonder vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (tabel 1). Deze studies lopen al langere tijd maar hebben hun beoogde sample size nog niet behaald. Als uw centrum meedoet aan deze studies, vergeet potentiële proefpersonen dan niet te counsellen voor deel-

name! Mocht uw centrum niet (meer) deelnemen, maar mocht u wel een potentiële kandidaat voor de studie hebben, verwijs haar dan vooral door naar een inkluderend centrum in de buurt of neem contact op met de onderzoeksgroep. (Contactgegevens: quadruplep@amsterdamumc.nl, pcstudy@amsterdamumc.nl. Website: <https://zorgevaluatienederland.nl/evaluations/quadruple-p>, <https://zorgevaluatienederland.nl/evaluations/pcstudy>)

'Samen sneller naar een betere zorg rond de zwangerschap'

Samenvattend kan de geboortezorg verder verbeteren als alle onderdelen van de zorg rondom zwangerschap en geboorte meer samenwerken. Dit betekent een optimale samenwerking tussen eerste, tweede en derde lijn, gemeenten, sociale zorg en de jeugdgezondheidszorg, want een gezonde zwangerschap en bevalling én een goede start in het leven (en daarmee in de toekomst een langer en gezonder leven) is een belangrijke, maar ook gezamenlijke en maatschappelijke opgave. Het advies van de RIVM is dat hierin de landelijke overheid, gemeenten en zorgverzekeraars samen optrekken, in goede verbinding met het steeds beter samenwerkende netwerk van (de integrale) geboortezorg. Oftewel: 'Samen sneller naar een betere zorg rond de zwangerschap' (RIVM-briefrapport 2020-0140, december 2020).⁸

Referenties

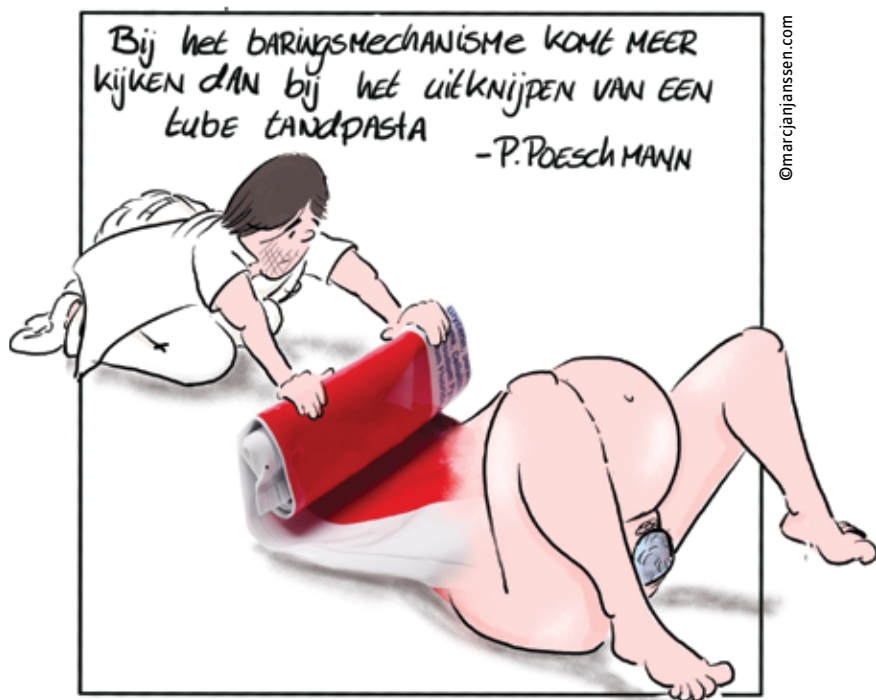
1. Perined. Geboortezorg in Nederland 2019. *Overzicht van cijfers over geboorten en geboortezorg in Nederland in 2019*. Perined; 2020.
2. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Hukkelhoven CW, et al. *Higher perinatal mortality in The Netherlands than in other European countries: the Peristat-II study*. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:2718-27.
3. Buitendijk S, Zeitlin J, Cuttini M, Langhoff-Roos J, Bottu J. *Indicators of fetal and infant health outcomes*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111 Suppl 1:S66-77.
4. Achterberg PW, Kramers PGN. *Een gezonde start? Sterfte rond de geboorte in Nederland: trends en oorzaken vanuit internationale perspectief*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2001
5. Broeders L, Achterberg PW, Waelpot AJM,

et al. *Decrease in foetal and neonatal mortality in the Netherlands; comparison with other Euro-Peristat countries in 2004, 2010 and 2015*. Ned Tijdschr Geneesk 2019;163.

6. Euro-Peristat. *European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015*. ; 2018.
7. Lanting CI, van Wouwe JP, van Dommelen P, van der Pal-de Bruin KM, de Josselin-de Jong S, Kleinjan M. *Roken tijdens de zwangerschap: percentages over de periode 2001-2015*. Leiden: TNO; 2015.
8. Achterberg PW HM, Post NAM, Visscher K. *Beter weten: een beter begin Samen sneller naar een betere zorg rond de zwangerschap*. RIVM Briefrapport 2020-0140. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); 2020.
9. Schaaf JM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. *Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007*. Bjog 2011;118:1196-204.
10. van Zijl MD, Koullali B, Oudijk MA, et al. *Trends in preterm birth in singleton and multiple gestations in the Netherlands 2008-2015: A population-based study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;247:111-5.

Contact

a.a.deruigh@amsterdamumc.nl,
a.w.kastelein@amsterdamumc.nl



Oproep

Opleiders, gynaecologen en oud-gynaecologen worden vaak gekend door markante uitspraken die ze ooit hebben gedaan. We zijn op zoek naar markante, grappige uitspraken. Deze kun je insturen naar ntog@nvog.nl onder vermelding van de persoon die de uitspraak ooit heeft gedaan. De uitspraak zal in combinatie met een cartoon verschijnen in het NTOG.

Als voorbeeld hierbij een uitspraak van Peter Poeschmann, oud-gynaecoloog in Oldenzaal en Enschede.



Antwoorden Gynfeud 3

De juiste antwoorden zijn achtereenvolgens: c. en d.

Toelichting:

Het is de tuba van Gabriellis Falloppius. De genitief van Falloppius is Falloppii.

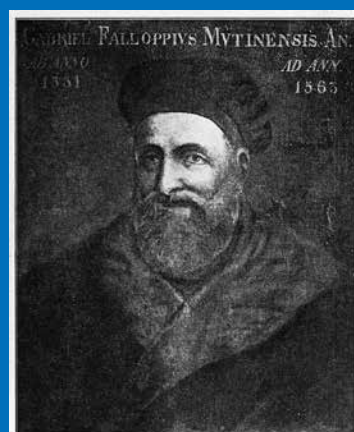
Hoewel we dus eigenlijk tuba fallopii moeten schrijven wordt in de Duits-Nederlandse literatuur eigenlijk vrijwel uitsluitend tuba fallopii geschreven en in de Angelsaksische literatuur spreekt men over *fallopian tube*. Daarnaast komen we in het geneeskundig woordenboek zelfs tuba fallopiana tegen.

Er zijn meerdere anatomische atlanten, waaronder de *Sabotta Atlas of Anatomy* die de tuba aanduidt met tuba uterina (meervoud: tubae uterinae). Dit is eigenlijk beter en zuiverder en men vermijdt op deze manier de discussie over het gebruik van de eigenaam van Gabrielle Falloppio. Misschien jammer omdat de man wel enige eer toekomt.

De eileider, ook wel baarmoedertrompet in het Nederlands, werd voor het eerst nauwkeurig beschreven in 1561 door Gabriele Falloppio. Hij werd geboren in 1523 in Modena en overleed in Padua op slechts 39-jarige leeftijd (long-tbc).

Zijn familie was verarmde adel en om zijn studie te voltooien moest hij derhalve extra hard werken, *nihil novum sub sole*. In 1542 werd hij door financiële problemen een seculiere kanunnik aan de kathedraal van Modena. Enkele jaren later studeerde hij geneeskunde aan de universiteit van Ferrara. Daar werd hij in 1548 benoemd tot professor in de anatomie. Een jaar later volgde zijn inauguratie aan de universiteit van Pisa en een jaar daarna aan de universiteit van Padua; in die tijd de beste universiteit ter wereld. Behalve in de anatomie werd hij tevens benoemd tot hoogleraar in de chirurgie en botanie.

Falloppio heeft een enorme bijdrage geleverd aan de beschrijving van de anatomie van de beenderen, de schedel, het gelaat en het oor. Hij was ook een autoriteit wat betreft de voortplanting en seksualiteit. Men zegt dat hij de uitvinder van het condoom is. Hij wilde daarmee de verspreiding van syphilis beteugelen. Dit condoom bestond uit een linnen omhulsel rond de glans vastgezet met een roze pin, later een strik. Elfhonderd mannen werden in zijn pilotstudie geïncubeerd; geen enkele man liep syphilis op.



GABRIELE FALLOPPIO

DA UN RITRATTO AD OLIO ESISTENTE NELL'ISTITUTO ANATOMICO

Beperkte toegevoegde waarde van routine thoracale beeldvorming bij patiënten met vulvacarcinoom

Huidige (inter)nationale richtlijnen adviseren standaard preoperatieve beeldvorming van de thorax bij patiënten met een macro-invasief vulvacarcinoom, in het kader van disseminatieonderzoek.^{1,2} De exacte incidentie van longmetastasen is echter onbekend, evenals de effectiviteit van deze beeldvorming in de detectie. Doel van onze studie was het bepalen van de incidentie van longmetastasen in de preoperatieve work-up van patiënten met een primair vulvacarcinoom.³

Er werden tussen 2000 en 2018 in totaal 452 patiënten met een primair vulvacarcinoom behandeld in het Radboudumc, retrospectief geanalyseerd met betrekking tot preoperatieve thoracale beeldvorming. Primaire uitkomstmaat was de incidentie van longmetastasen, secundaire uitkomstmaten de frequentie van thoracale beeldvorming (X-thorax en CT-thorax), voorkomen van toevulsbevindingen en noodzaak voor aanvullende diagnostiek. Patiënt-, tumor- en behandelkarakteristieken werden gedocumenteerd voor een minimale follow-upperiode van twee jaar.

In totaal werden zeven patiënten (1,9%) gediagnosticeerd met longmetastasen. Deze patiënten hadden een mediane tumorgrootte van 80 mm (range 35-230 mm) en in zes van de zeven patiënten werd een unifocale tumor gezien met klinisch of histologisch bevestigde lueskliermetastasen. Bij één van de tweehonderd patiënten met vroegstadiumvulvacarcinoom en een tumorgrootte <40 mm, die een ruime lokale excisie met sentinel node (SN) procedure ondergingen, werden longmetastasen gevonden.

In totaal werd bij 80,8% van de patiënten preoperatieve beeldvorming van de thorax verricht; bij 58,9% een X-thorax en bij 41,1% een CT-scan. Bij alle zeven patiënten met longmetastasen werd een CT-scan van de thorax verricht: vijf primair en twee aanvullend na X-thorax.

Toevulsbevindingen werden beschreven in 15,8% van de patiënten met een X-thorax en in 40,7% met een CT-scan van de thorax. Dit resulteerde in aanvullende diagnostiek bij respectievelijk 19,7 en 14,7% van de patiënten, waarvan het van belang was voor de prognose en in 3,3 en 2,9% van de gevallen resulteerde in beleidswijzigingen.

Concluderend is de incidentie van longmetastasen bij patiënten met een primair vulvacarcinoom zeer laag, en werden deze niet gevonden bij patiënten met vroegstadiumziekte gepland voor een SN-procedure. Thoracale beeldvorming was verricht bij de overgrote meerderheid van de patiënten, resulterend in toevulsbevindingen en aanvullende diagnostiek. We adviseren derhalve af te zien van thoracale beeldvorming bij patiënten met vroegstadiumziekte en tumoren <40 mm die in aanmerking komen voor een SN-procedure. Bij de overige patiënten (met multifocale of grote tumoren) kan preoperatieve thoracale beeldvorming middels een CT-scan worden overwogen.

drs. Noortje Pleunis

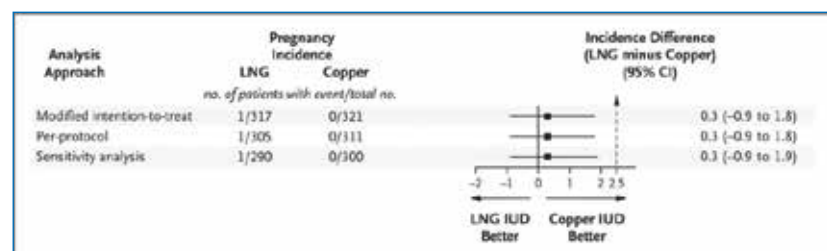
Referenties

1. *Richtlijn vulvacarcinoom*. Werkgroep oncologische gynaecologie. <https://www.oncoline.nl/vulvacarcinoom2011>.
2. *European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer*. Oonk M, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(4):832-7.
3. *Low incidence of pulmonary metastases in vulvar cancer patients: limited value of routine chest imaging based on a cohort study*. Pleunis N, Pouter AW, Ploegmakers M, de Hullu JA, Pijnenborg J. *BJOG*. 2020 Dec 20. doi: 10.1111/1471-0528.16636.

Nood-anticonceptie: plaats voor het Mirena-spiraal?

Het farmacotherapeutisch kompas en de NHG adviseren het volgende ten aanzien van noodanticonceptie: het koperspiraal (plaatsing binnen 120 uur na onbeschermd coïtus) is het meest effectief, met een zwangerschapkans van 0,2-1,0%. Andere opties zijn de morning-afterpil met levonorgestrel (inname binnen 72 uur) of ulipristal (inname binnen 120 uur), beide met een zwangerschapkans van 1-2%. Het Mirena-spiraal, het meest gekozen spiraal als langetermijnanticonceptivum, wordt niet genoemd omdat er geen data zijn over de effectiviteit als noodanticonceptivum. Daarom verichtten Turok *et al.* een non-inferiority trial⁴, waarin zij vrouwen randomiseerden tussen plaatsing van een Mirena-spiraal dan wel koperspiraal binnen vijf dagen na onbeschermd coïtus. Primaire uitkomstmaat was een positieve zwangerschapstest in urine een maand na plaatsing van het spiraal. In de intention-to-treat analyse was het aantal zwangerschappen in de Mirena-spiraalgroep 1 op 317 (0,3%; 95% confidence interval [CI], 0,01 tot 1,7) en in de koperspiraalgroep 0 op 321 (0%; 95% CI, 0 tot 1,1). Het absolute verschil van 0,3% (95% CI, -0,9 tot 1,8) toonde dat in deze studiegroep het Mirena-spiraal niet inferieur is aan het koperspiraal als noodanticonceptivum.

In deze studie is het percentage zwangerschappen na plaatsing van een Mirena-spiraal vergelijkbaar met het aantal zwangerschappen na plaatsing van het koperspiraal en zelfs lager dan na gebruik van levonorgestrel of ulipristal oraal. Of de fabrikant naar aanleiding van deze studie het Mirena-spiraal ook als noodanticonceptivum



Figuur 1. Aantal zwangerschappen een maand na het gebruik van levonorgestrel 52-mg IUD versus het koper T380A IUD per type analyse

gaat aanbevelen en abortusklinieken het gaan gebruiken is de vraag.

RvdL

Referentie

4. David K. Turok, M.D et al. *Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception*. *N Engl J Med* 2021; 384:335-344.

Embryo-implantatie bij IVF/ICSI: uitkomsten van de SCRaTCH trial

Jaarlijks worden er wereldwijd ongeveer 2,4 miljoen IVF/ICSI-behandelingen uitgevoerd, maar helaas resulteert lang niet elke behandeling in de geboorte van een kind. Het proces van de embryo-implantatie lijkt een belangrijke bottleneck te zijn, met een succes rate van maximaal 35% per terugplaatsing. *Endometrial scratching* – het weghalen van wat endometrium door middel van een simpele katheterbiopsie – zou de innesteling mogelijk kunnen verbeteren. In de SCRaTCH trial werd daarom onderzocht of een éénmalige scratch de kans op een levend geboren kind verhoogt bij vrouwen met één mislukte IVF/ICSI-behandeling. Deze ongeblindeerde, multicenter, randomized controlled trial (RCT) werd uitgevoerd in 32 centra in Nederland. Subfertiele vrouwen bij wie de eerste volledige IVF/ICSI-behandeling (inclusief eventuele cryo-terugplaatsingen) was mislukt, konden meedoen. In totaal werden er 933 vrouwen geïncludeerd: 467 in de scratchgroep, en 466 in de controlegroep. De scratchgroep kreeg éénmalig een scratch in de cyclus voorafgaand aan de stimulatie en embryoterugplaatsing en werd getimed op 5-10 dagen vóór de verwachte menstruatie/onttrekingsbloeding.

Zowel op de korte termijn (na de eerste behandeling na randomisatie) als op de lange termijn (na twaalf maanden follow-up) werden er méér kinderen geboren in de scratchgroep. Op de korte termijn bereikte 23,7% in de scratchgroep en 19,1% in de controle groep een *live birth*; dit komt overeen met een absoluut *risk difference* van 4,6% (95% *confidence interval* (CI) van -0,7% tot +9,9%).

Op de lange termijn had 43,3% in de

scratchgroep en 38,2% in de controlegroep een *live birth* bereikt: een absoluut verschil van 5,1% (95% CI -1,2% tot +11,4%; zie figuur 2).

De gevonden verschillen zijn niet significant, maar geven wel aan dat er een reële kans is dat een scratch in deze groep vrouwen daadwerkelijk tot hogere *live birth rates* kan leiden. Eerdere studies toonden wisselende uitkomsten, maar kijkend naar de meer recente en kwalitatief betere studies valt op dat studies die scratchten in de mid-luteale fase, vaak een positief verschil (ongeveer 3-7%) lieten zien in het voordeel van de scratch, terwijl studies die op een ander moment scratchten geen of een negatief verschil toonden. Dit laat zien dat het 'echte' effect van scratchten, en voor wie het wel of niet zou werken, nog niet helemaal duidelijk is. Door middel van een *individual participant data (IPD)-analysis* wordt dit verder uitgezocht voor de IVF/ICSI-populatie. Verder loopt op dit moment in Nederland de SCRaTCH-OFO studie bij onverklaard subfertiele koppels met Hunault >30%, die na het OFO 6-12 maanden spontaan zwanger proberen te worden: wie weet kan 'onverklaard' verklaard worden door het endometrium...? In de update van de Cochrane review over scratching bij paren met een afwachtend beleid laten de

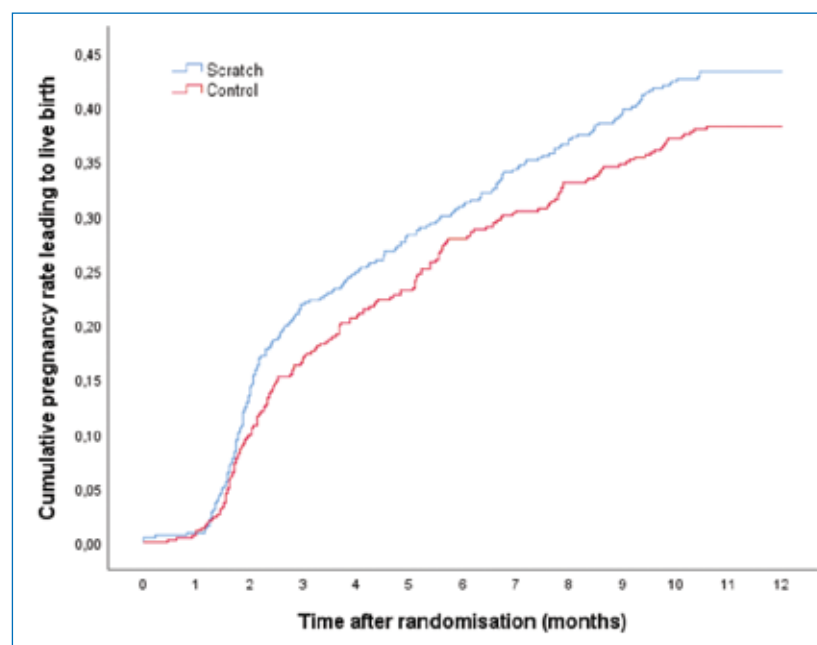
gepoolde data van negen studies een *risk ratio* (RR) zien van 1,75 (95% BI 1,37-2,25) voor *live birth* ten faveure van de scratchgroep.⁵ De kwaliteit van de evidence is echter laag en daarom wordt nu gezamenlijk hard gewerkt om de SCRaTCH-OFO studie de eindstreep te laten halen.

Kortom: op dit moment is er nog onvoldoende zekerheid om een scratch als standaard zorg aan te bieden, maar voor de IVF/ICSI-patiënten zal de IPD binnenkort meer duidelijkheid geven. Het volledige artikel en studieprotocol van de SCRaTCH IVF studie zijn te vinden via: doi:10.1093/humrep/deaa268 en DOI 10.1186/s12905-017-0378-y. Voor informatie over een van de lopende onderzoeken kunt u terecht bij prof. dr. Frank Broekmans, UMC Utrecht.

N.E. van Hoogenhuijze, B.N. Bui en prof.dr. F.J.M. Broekmans
UMC Utrecht, Utrecht University,
Department of Gynaecology & Reproductive Medicine

Referentie

5. Lensen, S. F., Manders, M., Nastri, C. O., Gibreel, A., Martins, W. P., & Farquhar, C. (2016). *Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011424>



Figuur 2. Tijd tot biochemische zwangerschap die heeft geleid tot een *live birth* Intention to treat analyse. Deelnemers die 'lost to follow-up' zijn geraakt, zijn in deze figuur als 'niet zwanger' beschouwd.

