

ntog

2021

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE



Themanummer ESHRE 2020

Met in dit nummer

- De waarde van cyclusmonitoring met echografie bij ovulatie-inductie met clomifeencitraat
- Effect voorbehandeling met mifepriston als behandeling van een niet-vitale graviditeit
- Incidentie endometriumcarcinoom bij vrouwen met endometriose of adenomyose
- Verbetert intra-uteriene applicatie van hyaluronzuur zwangerschapsuitkomsten?
- Interactieve informatievoorziening tijdens IVF/ICSI-behandeling
- Is ICI in de natuurlijke cyclus even effectief als IUI in de natuurlijke cyclus in de behandeling met donorsperma?
- IVF-kweekmedium heeft geen meetbaar effect op DNA-methylatie in de placenta
- Het effect van een vetrijk dieet op de spermatogenese
- Social freezing: stand van zaken na tien jaar invriezen eicellen op niet-medische indicatie

PostNL - Port betaald

 **nvog**

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

Retouradres Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen

Colofon

REDACTIE

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)
 J.W.M. Aarts, adjunct-hoofdredacteur
 W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 S.J. Tanahatoe, 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, aios perinatologie
 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#5 verschijnt 21 augustus 2021.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Van Beek images

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Besins Healthcare | *Utrogestan*
 Norgine | *Angusta*
 Ferring Pharmaceuticals | *Rekvelle*
 Bredea Medical | *Orchid Spec Bio*
 Bayer | *Mirena & Kyleena*
 CobraDagen 2022 | *Congres voor gynaecologische chirurgie*
 Hologic | *Fluent*
 Besins Healthcare | *Oestrogel (+ wikkel)*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Thema editorial

160 Goede vertegenwoordiging Nederlandse onderzoekers bij ESHRE virtual 36th Annual Meeting

dr. Monique Mochtar, dr. Ralph Kurstjens

Bestuur NVOG

161 Perinatale Registratie: we kunnen nog zoveel meer met onze data doen

prof.dr. Christianne de Groot, drs. Ger de Winter, Anne Marieke Arns-Schiere MSc, drs. Frans Klumper, prof.dr. Thomas van den Akker

Kort Nieuws

162 Koninklijke onderscheiding voor Dick Oepkes | Koninklijke onderscheiding voor Katia Bilardo | Webinar Endometriose en online oratie Velja Mijatovic | Update standpunt 'Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed' | Hector Treub stimuleringsprijs | Rectificatie | Online conf. 'Kansrijke Start heeft de toekomst!' | NVOG-activiteitenagenda | Gynfeud 5 | O wee

Actueel

164 Social freezing: stand van zaken na tien jaar invriezen eicellen op niet-medische indicatie

dr. Jacqueline J.P.M. Pieters, dr. Nicole G.M. Beckers

167 Our man in Birmingham

168 Nationale kwaliteitsregistratie ter verbetering van uitkomsten bij het ovariumcarcinoom

drs. N.M.S Baldeewers Tewarie, dr. W.J. van Driel, dr. M.A.P.C. van Ham *et al.*

Gynae Goes Green

172 Sta stil bij elke pil

Femke Siemonsma

Concreto

173 Een kijkje in de keuken van... de rolspecialisatie

Désirée Klemann

Koepel Opleiding

174 Van toetscultuur naar feedbackcultuur

dr. T.A.J. Nijman, drs. C. den Rooyen, drs. R. Malik, prof. dr. F. Scheele

Themakatern ESHRE 2020

176 De waarde van cyclusmonitoring met echografie bij ovulatie-inductie met clomifeencitraat

177 Verwijderen van gemetastaseerde myeloïde leukemie door Mitotic Catastrophe Signaling Pathway

179 Effect voorbehandeling met mifepriston als behandeling van een niet-vitale graviditeit

181 Incidentie endometriumcarcinoom bij vrouwen met endometriose of adenomyose

182 Verbetert intra-uteriene applicatie van hyaluronzuur zwangerschapsuitkomsten?

184 Interactieve informatievoorziening tijdens IVF/ICSI-behandeling

186 Is ICI in de natuurlijke cyclus even effectief als IUI in de natuurlijke cyclus in de behandeling met donorsperma?

187 Voorlopige jaarcijfers ESHRE PGT Consortium 2018

188 IVF-kweekmedium heeft geen meetbaar effect op DNA-methylatie in de placenta

190 Het effect van een vetrijk dieet op de spermatogenese

191 Septumsectie versus afwachtend beleid bij vrouwen met een uterus septus

192 Ervaringen met niet-genetisch ouderschap na donorconceptie

194 Kies de juiste dosering gonadotrofine

195 Hoe kunnen we onze gerandomiseerde studies beter doen?

196 Een ethische verkenning van professionele verantwoordelijkheden bij PDS

198 Ingevroren eicellen / embryo's wel of niet gebruiken na fertiliteitspreservatie bij mammacarcinoom

200 Herhaalde miskraam: aanvullend onderzoek na twee of drie miskramen?

202 Endometrium scratching bij vrouwen na één mislukte IVF/ICSI-cyclus

204 Centrum-specifieke modellen voorspellen de kans op zwangerschap van dag-3-embryo's

Column

206 'Het is niet onopgemerkt gebleven...'

drs. Mieke Kerkhof

Hora Est

207 Intervene or Interfere? Variations in Childbirth Interventions and Episiotomy in Particular

Anna Seijmonsbergen-Schermer

UNO

208 Update consortiumstudies 2021 deel 1

drs. A.A. de Ruigh, dr. A.W. Kastelein

OB GYN

210 GBS-ziekte in pasgeborene heeft gevolgen tot in de puberteit | Inleiding van de baring: oxytocine stoppen in de actieve fase een goed idee?

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

211 Antwoorden Gynfeud 5

Goede vertegenwoordiging Nederlandse onderzoekers bij ESHRE virtual 36th Annual Meeting

dr. Monique Mochtar, dr. Ralph Kurstjens *VPG-deelraadredactie*

5 Juli 2020. Terwijl we langzaam eraan zijn gewend om elkaar te spreken via ZOOM, Teams of Webex, startte het online 36th ESHRE-congres. Free for members! De sprekers kregen de vraag om hun praatjes om te zetten in een vooraf opgenomen webinar. Op zich niet verkeerd: in alle rust thuis je praatje in elkaar zetten, opnemen, versprekingen eruit halen en te mailen. Vervolgens kregen alle sprekers een tijdslot om online klaar te gaan zitten, meestal was dat gewoon thuis. Het praatje werd afgespeeld en vervolgens volgde een online live discussie. Leuk om te zien hoeveel mensen mee luisteren en leuk om naar de thuissituatie te kijken van de sprekers. Poezen in beeld, schemerlampjes op de achtergrond.

De online exhibition was ook even wennen: geen gratis kopjes Nespresso, geen bonbonnetjes pikken, geen kadootjes voor thuis.... maar ook niet in de eindeloze rij voor een lunchpakketje! Gaan we dit nu zo houden? De meningen zijn verdeeld. Een van de redenen om naar congressen te gaan is natuurlijk om elkaar te ontmoeten, te netwerken, gelijkgestemden of juist anders denkenden te spreken, ideeën uit te wisselen, samenwerkingen opstarten. Maar aan de andere kant: het is wel duurzaam hè? Zie ook het artikel van collega Bullens in de vorige NTOG-editie: als 10.000 deelnemers live deelnemen aan een congres zijn ze verantwoordelijk voor grofweg 90 miljoen vliegkilometers.¹ Voor degenen die het zelf willen uitrekenen, er zijn online verschillende calculators beschikbaar.^{2,3} Op dit ESHRE-congres was India het best vertegenwoordigd met 714 mensen. Een retourticket Mumbai-Parijs voor deze 714 mensen staat gelijk aan 9.996.000 vliegkilometers, goed voor 1,8 miljoen kg CO₂.

Groot nieuws in de ESRE-pers was de studie van Metwally.⁴ In zestien klinieken in het Verenigd Koninkrijk is een grote gerandomiseerde studie uitgevoerd. Duizend vrouwen zijn gerandomiseerd tussen endometriumschraffing en geen endometriumschraffing in de eerste IVF-cyclus. Er werd geen significant verschil in zwangerschapscijfers gezien. Advies was dan ook om te stoppen met schraffen als add-on bij IVF aan te bieden.

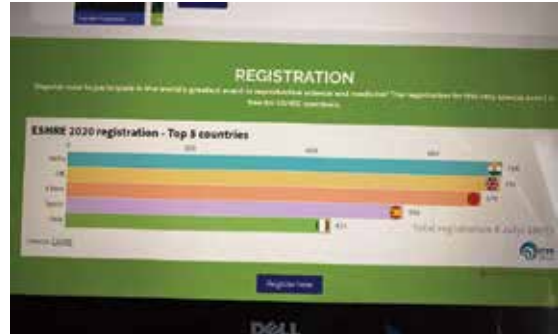
Maar liefst twintig Nederlandse onderzoekers mochten een praatje houden op het online ESHRE-congres. Een selectie maken van deze praatjes was moeilijk voor de VPG-deelredactie. Wij vonden het stuk voor stuk allemaal interessante bijdragen. Gelukkig had onze hoofdredacteur een lumineus idee: we maken ruimte in het NTOG om ze allemaal te plaatsen! Dus lezers, bij deze, voor u liggen bijna alle extended abstracts van de Nederlandse sprekers in dit ESHRE-katern van het NTOG. Het betreffen zowel klinische als preklinische, translationele studies, wat een goed en breed beeld geeft van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde. Chapeau voor de Nederlandse onderzoekers!

Eén van de ingezonden extended abstracts willen wij er even uitlechten. In Nederland is een vergelijkbare studie uitgevoerd als die van Metwally. In de Nederlandse scratchstudie werden 933 vrouwen gerandomiseerd. De Nederlandse scratchonderzoekers vonden 4,6% meer levend geborenen bij de vrouwen die een scratch hadden

ondergaan in vergelijking met vrouwen die dat niet hadden ondergaan. Dit verschil was niet statistisch significant. De studie had de power om een verschil van 9% aan te tonen. Deze kleine tendens naar meer levend geborenen in het voordeel van de vrouwen die een endometriumschraffing hadden ondergaan, werd ook in de Metwally-studie gezien. Metwally vond 1,5% meer levend geborenen bij vrouwen die schraffing hadden ondergaan. Het is altijd verwonderlijk dat onderzoekers op basis van nagenoeg dezelfde uitkomsten tot diametraal andere conclusies komen. Zo blijven andere, zoals best wel vaak na een afgeronde RCT, in verwar- ring achter en moeten we wachten op of nog een studie of op een update van de Cochrane meta-analyse of op een IPD-MA-analyse. Akkoord, wij zullen wachten op het ultieme bewijs, maar zolang deze er nog er nog niet is, is ons advies: PRIMUM NON NOCERE. Vrij vertaald: VOORLOPIG NOG EVEN ALLEEN ACHTER JE OREN KRABBEN.

Referenties

1. Bullens L. *Wereldcongres in de woonkamer*. NTOG 2021;134: 131
2. <https://www.carbonfootprint.com/calculator.aspx>
3. <https://calculator.carbonfootprint.com/calculator.aspx>
4. Pye C, Chatters R, Cohen J, Brian K, Cheong YC, Laird S, Mohiyideen L, Skull J, Walters S, Young T, Metwally M. *Induced endometrial trauma (endometrial scratch) in the mid-luteal menstrual cycle phase preceding first cycle IVF/ICSI versus usual IVF/ICSI therapy: study protocol for a randomised controlled trial*. BMJ Open. 2018 May 20;8(5):e020755.



Perinatale Registratie: we kunnen nog zoveel meer met onze data doen

prof.dr. Christianne de Groot *Afdeling Verloskunde en Gynaecologie Amsterdam UMC, Amsterdam*

drs. Ger de Winter *directeur Perined, Utrecht*

Anne Marieke Arns-Schiere MSc *senior onderzoeker/datamanager, Perined, Utrecht*

drs. Frans Klumper *Afdeling Verloskunde en Gynaecologie, LUMC, Leiden*

prof.dr. Thomas van den Akker *Afdeling verloskunde en gynaecologie LUMC Leiden, Athena Instituut VU Amsterdam*

Sinds bijna veertig jaar registreren we onze verloskundige gegevens in de Landelijke Verloskunde Registratie (LVR2). Deze data zijn onderdeel van de Perinatale Registratie (Perined). Is het niet tijd voor een volgende stap om onze data nog accurater en actiever in te zetten?

Perined heeft tot doel om de kwaliteit van de perinatale zorgverlening in Nederland te verhogen. Dit gebeurt in samenwerking met de beroepsorganisaties in de geboortezorg: de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) waaronder ook de verloskundig actieve huisartsen (VVAH), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP). Met de via Perined verkregen schat aan data hebben we inzicht gekregen in het beloop van zwangerschappen in Nederland: verwijspatronen, interventies, perinatale sterfte en andere uitkomsten.

Perined-data zijn gebruikt in vele publicaties en een veelvoud aan landelijke richtlijnen en beleidsdocumenten, zoals het meest recente Jaarboek.¹ Ook werd in 2004 de (onverwacht) hoge Nederlandse perinatale sterfte in het Peristat I-rapport gepubliceerd op basis van LVR-gegevens. Hierop heeft belangrijke landelijke prioritering van kwaliteitsverbetering in de geboortezorg plaatsgevonden, met als doel reductie van perinatale sterfte. Deze reductie monitoren we momenteel met gegevens uit Perined. Ook is de Perinatale Audit ondergebracht bij Perined met

hetzelfde doel. Het onderbrengen van 'meten' en 'leren' binnen één en dezelfde organisatie levert op deze wijze belangrijke mogelijkheden op om cruciale lessen te trekken voor de geboortezorg.

Naast het feit dat iedere zorgverlener inzage heeft in deze landelijke data middels genoemde rapportages, kun je met de data van je eigen ziekenhuis aan de slag in mijnPerined waarmee 'spiegelinformatie' te verkrijgen is. Velen van ons gebruiken deze data inmiddels om te rapporteren hoeveel bevallingen we gedaan hebben, wat de uitkomsten en interventies waren en hoe die zich verhielden ten opzichte van het landelijk gemiddelde. Zo wordt er nu een pilotproject gedaan waarbij er op basis van de analyse van uitschieters bij uitkomstdata een verbeterinstrument ontwikkeld wordt.

Maar willen we niet een volgende stap maken en onze data gebruiken om nog accurater en actiever te monitoren? Wat gebeurt er nú? Een beter inzicht in de actuele situatie, en het eerder ontdekken van trends voor de nabije toekomst kunnen bijdragen aan doeltreffender kwaliteitsbeleid.

Door over specifieke patiëntgroepen data te verwerken en die te vergelijken met andere groepen of de literatuur, is het mogelijk om uiteindelijk voor individuele patiënten met een specifiek afgestemde diagnose of beter behandeladvies te komen en daarbij een betrouwbaarheidsmarge van een voorspelling te geven.² Nog een stap verder zou het zijn om onze data te combineren met die van vergelijkbare databronnen uit andere landen en bronnen

zoals continue glucosemetingen bij vrouwen met diabetes in de zwangerschap. Randvoorwaarden hiervoor zijn aanlevering van betrouwbare data en borging van de privacy van patiënten en zorgverleners.

Als we deze ambities waar willen maken zouden wij de data real time moeten kunnen aanleveren, zodat Perined deze ook real time aan ons kan terugkoppelen. Perined is hier inmiddels klaar voor en levert standaard maandelijks een nieuwe versie van mijnPerined. Snelle terugkoppeling maakt ook betere datakwaliteit en -management mogelijk. Laten we ons als zorgverleners samen met Perined ervoor inzetten om in ieder geval ieder kwartaal alle Perined-gegevens aan te leveren, zodat we vier keer per jaar (en op korte termijn real time) tijdig spiegelinformatie krijgen en waar nodig ons handelen kunnen bijstellen. De geboortezorg verdient het!

Referenties

1. <https://assets.perined.nl/docs/aeb10614-08b4-4a1c-9045-8af8a2df5c16.pdf>
2. https://www.nictiz.nl/wp-content/uploads/2018/04/Big_data_in_de_gezondheidszorg

Koninklijke onderscheiding voor Dick Oepkes



Hoogleraar verloskunde en foetale therapie Dick Oepkes is donderdag 15 april benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. Hij ontving de onderscheiding na een internationaal virtueel symposium over zijn specialisme, namelijk innovaties binnen de foetale therapie. In deze expertsessie, georganiseerd door LUMC Global, Leiden, werden kennis en ervaring uitgewisseld met andere internationale topinstellingen. Oepkes gaf tijdens deze sessie nog een laatste presentatie voor zijn pensioen over een studie naar een nieuwe innovatieve behandeling om ernstige foetale bloedarmoede te voorkomen. Na zijn presentatie werd Oepkes onder het virtuele oog van meer dan vierhonderd mensen verrast door de Leidse burgemeester Lenferink. Oepkes reageerde verrast en voelt zich vereerd: 'Veel dank aan onze Koning en de burgemeester voor deze ongelofelijke eer.'

Sinds 1989 is Dick Oepkes al betrokken bij wetenschappelijk onderzoek naar diagnostiek en behandeling van foetale ziekten. In 2012 werd hij benoemd tot de eerste hoogleraar foetale therapie van Nederland. Daarnaast was Oepkes lange tijd het hoofd van het nationale topreferente zorgcentrum voor foetale therapie waar complexe operaties bij ongeboren kinderen worden verricht. Het LUMC levert met ruim 150 foetale operaties per jaar een belangrijke bijdrage aan de vermindering van sterfte rondom de geboorte in Nederland. De meeste van deze kinderen zouden zonder deze ingreep niet overleven. Oepkes heeft ruim dertig jaar een zeer belangrijke en herkenbare bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van foetale therapie. Daarmee heeft hij een verschil gemaakt voor de zorg van

ontelbare ouders en hun toekomstige kinderen. Hij heeft nieuwe praktijkveranderende behandelingen toegevoegd, collega's opgeleid, internationaal uniek onderzoek gedaan en zijn kennis en ervaring breed gedeeld. Hij wordt internationaal erkend als een expert op dit gebied en is een sleutelfiguur geweest in het wereldwijde netwerk van deskundigen.

Deze samenwerking ziet hij als essentieel onderdeel van de vooruitgang binnen dit onderzoeksgebied. 'Iedereen kent elkaar. Het is een rondreizend circus van vrienden die de kwaliteiten hebben om zowel hun tijd als creativiteit te besteden aan innovatieve ontwikkelingen, maar ook om met elkaar om te gaan als vrienden. Ik denk dat beide nodig is en ik heb het geluk gehad om er deel van uit te maken.' De NVOG feliciteert Dick Oepkes van harte met de ontvangen koninklijke onderscheiding.

Koninklijke onderscheiding voor Katia Bilardo

Katia Bilardo, sinds (bijna) één jaar met emeritaat, heeft op 26 april de koninklijke onderscheiding Officier in de orde van Oranje-Nassau ontvangen van de burgemeester van De Bilt voor haar bijzondere inzet en werk in de prenatale



diagnostiek en echoscopie. Bron: Amsterdam UMC

Webinar Endometriose en online oratie Velja Mijatovic



Op 16 april vond de webinar *Endometriose: maatwerk vanuit meerdere perspectieven* plaats ter gelegenheid van de online oratie van Velja Mijatovic getiteld *Bloedend leed bestrijden*. Het webinar werd bekeken door 170 deelnemers. De online oratie werd via

Owee

Sterk kindje

Een patiënte, twintig weken zwanger van haar eerste kind, treft het niet. Ze zou een twintigwekenecho krijgen, maar wordt met spoed opgenomen vanwege een appendicitis acuta.

Zij ligt op de holding van het OK-complex en aan mij wordt gevraagd om nog even een echo van het kindje te maken voordat zij 'besteld' zal worden door de chirurgen.

Uiteraard is het spannend voor haar, een ingreep tijdens de zwangerschap. Ik tracht haar gerust te stellen: 'Onze chirurgen opereren vaker zwangeren en gelukkig zien we dat kinderen dergelijke ingrepen doorgaans zonder problemen doorstaan', leg ik uit. Snikkend van de pijn zegt zij vol trots: 'Ja, ik heb ook een heel sterk kindje, hoor, het is zelfs dóór de pil heen gekomen!'

Selma Mourad gynaecoloog Isala Zwolle

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.

Gynfeud 5



Vraag 1. Wat betekenen deze Latijnse woorden?

- a. Geminus
- b. Gemini
- c. Gemellus
- d. Gemelli

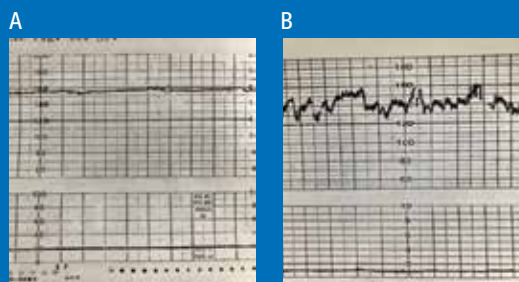
Vraag 2. Wat is een strak CTG?

Telefoon midden in de nacht. Opleider belt aios: 'Je zou me bellen over het CTG van mevr. X.' Aios: 'Ik wilde nog even afwachten; het CTG is strak en heeft enkel wat variabele deceleraties.' Opleider: 'Klinkt alsof

we toch straks een sectio moeten doen, waarom heb je geen MBO gedaan? Er zijn deceleraties en het CTG is ook nog strak!' Welk CTG is strak?

De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 207.

dr. J. Lind



YouTube 547 keer weergegeven. Ontvangen donaties ten behoeve van Endometriose Stichting: 2.060 euro!
Bron: Amsterdam UMC

Update standpunt 'Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed'

Op basis van de laatste wetenschappelijke inzichten is het standpunt 'Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed' op 22 april wederom aangepast. Uit veiligheidsoverweging gold voorheen in Nederland het advies om zwangere vrouwen alleen te vaccineren indien er sprake was onderliggende ernstige aandoeningen. Inmiddels weten we dat in de Verenigde Staten 90.000 zwangere vrouwen zijn gevaccineerd met een van de mRNA-vaccins (Pfizer of Moderna) zonder noemenswaardige bijwerkingen. Daarom wordt nu aan alle zwangere vrouwen geadviseerd om zich te laten vaccineren, bij voorkeur met een mRNA-vaccin. In het standpunt staat eveneens vermeld dat de Gezondheidsraad geen bezwaren ziet voor vaccinatie bij vrouwen die borstvoeding geven, omdat aannemelijk is dat de vaccins niet in de borstvoeding terechtkomen.
Bron: NVOG

Hector Treub stimuleringsprijs

De Hector Treub Stichting stelt een stimuleringsprijs ter beschikking voor onderzoek op het terrein van de obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde. De prijs is bedoeld voor jong onderzoektalent, die in het onderzoek voor de patiënt belangrijke uitkomstmaten centraal stelt. Gedacht wordt aan een biosociaal model en aspecten van 'valued based health care'. De prijs bedraagt € 4.000,-. Op de NVOG-website is het indieningsformulier te downloaden. Nadere informatie en indiening: secretaris van de stichting, prof. dr. Sicco Scherjon, s.a.scherjon@umcg.nl. Uiterste indien-datum: 1 juni a.s. Bron: NVOG

Rectificatie

In het In Memoriam van prof. dr. Eylard van Hall in NTOG#3 is per ongeluk een verkeerd geboortjaar vermeld. Van Hall is niet 1924 geboren maar in 1934. De eindredactie betreurt deze typefout en biedt excuses aan.

Online conf. 'Kansrijke Start heeft de toekomst!'

Op maandag 14 juni organiseert VWS samen met Pharos en het College Peri-

natale Zorg de landelijke conferentie 'Kansrijke Start heeft de toekomst!' Het doel van deze editie is delen wat er tot nu toe bereikt is en elkaar inspireren hoe we de samenwerking rondom de 1^e 1000 dagen verder kunnen versterken. Daarnaast richten we onze blik ook op de toekomst: hoe kunnen we de Kansrijke Start-aanpak zo goed mogelijk borgen? Net als eerdere edities richt de conferentie zich op alle (potentiële) partners van de lokale coalities. U kunt het programma bekijken op kansrijkestart.yellenge.nl. Bron: VWS

NVOG-activiteitenagenda

- 27 mei;** Thema-avond Commissie Onderwijs; Rol van de (pre- en post) toets en inzet Digitale Leer Omgeving
- 3 juni;** Wetenschapsdag (17.00-19.00 uur)
- 4 juni;** Themamiddag Koepel Opleiding (15.30 tot 17.30 uur)
- 23 september;** Seniorendag
- 24 september;** Themamiddag Koepel Opleiding (15.30 tot 17.30 uur)
- 8 oktober;** Voortgangstoets
- 17, 18 en 19 november;** 58^e Gynaecologisch congres
- 26 november;** Themamiddag Koepel Opleiding (15.30 tot 17.30 uur)
- 9-10 december;** 39^e Landelijke Opleidingsdagen

Social freezing: stand van zaken na tien jaar invriezen eicellen op niet-medische indicatie

dr. Jacqueline J.P.M. Pieters *gynaecoloog*

dr. Nicole G.M. Beckers *arts voortplantingsgeneeskunde VVF*

Beiden TFP Medisch Centrum Kinderwens Leiderdorp

Vitrificatie is een techniek die het mogelijk maakt om eicellen op te slaan voor later gebruik. In Nederland wordt sinds 2011 de mogelijkheid geboden aan vrouwen om eicellen op te slaan als fertiliteitspreservatie zonder medische reden. In dit artikel beschrijven wij ons protocol en de resultaten van de afgelopen tien jaar. Inmiddels hebben dertig vrouwen (12%) gemiddeld 3,5 jaar later deze eicellen gebruikt om er zwanger mee te worden.

Inleiding

Wie en waarom

Sinds 2011 is het mogelijk voor vrouwen om eicellen in te vriezen om niet-medische redenen.¹ Sinds die tijd hebben in onze kliniek jaarlijks gemiddeld 40 puncties plaatsgehad en gemiddeld 24 vrouwen (spreiding 9-48) met een gemiddelde leeftijd van 36,6 jaar (spreiding 26-41) hebben van deze techniek gebruik gemaakt. De meeste vrouwen wachten op een geschikte partner om kinderen mee te krijgen. Dikwijls hebben deze vrouwen al relaties met mannen achter de rug, echter hun (latente) kinderwens is nog niet vervuld; soms omdat deze partners geen kinderen wilden. Daarnaast zijn er vrouwen die eicellen willen invriezen omdat hun jongere partner nog niet toe is aan een kind of omdat zij de keus om wel of niet zwanger te worden willen uitstellen. Als relaties spaak lopen – niet zelden vanwege de verschillen in de wens tot het krijgen van kinderen – dan voelen deze vrouwen de biologische klok tikken.²

Techniek: vitrificatie

De techniek van het vitrificeren van eicellen werd in de jaren negentig ontwikkeld. Door een zeer snelle bevruchting (*very rapid cooling*) uit te voeren

konden eicellen diepgevroren worden bewaard voor later gebruik.³ Eicellen, de grootste cellen van het menselijk lichaam, lopen het risico te beschadigen tijdens het cryopreserveren (invriezen).⁴ In het cytoplasma kunnen bij het bevruchtingsproces kristallen ontstaan die schade geven aan de celorganellen, met als gevolg dat de eicellen kapot gaan. Bij de techniek van vitrificatie wordt in een aantal stappen door osmose het vocht uit de cel onttrokken, de eicel krimpt en wordt vervolgens heel snel diepgevroren. Dit voorkomt dat er ijskristallen in de eicel worden gevormd. Tijdens het opwarmen wordt het vochtverlies van de eicellen hersteld. Vanwege het vitrificatieproces, waarbij de omliggende cumuluscellen worden verwijderd en waarbij verharding van de zona pellucida (schil) van de eicel optreedt, kan de ontdoode eicel enkel bevrucht worden met behulp van ICSI.³

Protocol

Counseling, gang van zaken

TFP Medisch Centrum Kinderwens te Leiderdorp biedt sinds 2011 de mogelijkheid tot het vitrificeren van eicellen aan. De meeste vrouwen maakten hier gebruik van in de hoop dat zij, bij het vinden van de geschikte partner, deze eicellen kunnen gebruiken voor het verwezenlijken van hun kinderwens. Bij de counseling voorafgaand aan dit traject wordt naast risico's ook gesproken over effectiviteit en kansen.⁵ Zowel in de literatuur als uit onze eigen ervaring (zie resultaten) blijkt dat de kans op een kind na opwarming van eicellen vooral afhangt van de leeftijd van de vrouw op het moment dat de eicellen werden verkregen en het uiteindelijke aantal opgeslagen eicellen.⁵ Bij aanvang van de procedures hebben wij in 2011 geadviseerd om te streven naar

opslag van twintig eicellen; inmiddels hebben wij dit principe verlaten. Het is gebleken dat de kans op een kind vooral afhangt van de leeftijd waarop de eicellen zijn ingevroren. Niet alle vrouwen zijn zich dit bewust en hebben spijt dat ze niet eerder in het leven eicellen hebben laten opslaan.⁶ Afhankelijk van hun leeftijd zijn deze vrouwen – na het opslaan van eicellen – nog enige tijd vruchtbaar.

Vrouwen die in de jaren na hun eicelopslag spontaan zwanger worden, komen hun opgeslagen eicellen dikwijls niet meer ophalen. Daarbij zijn er vrouwen die uiteindelijk besluiten de eicellen niet te gebruiken, omdat zij geen partner hebben gevonden of geen kinderwens meer hebben.

Naast de jaarlijkse rekening van de opslag van hun eicellen ontvangen de vrouwen ook iedere twee jaar een nieuwsbrief om hen te informeren over de stand van zaken. In de nieuwsbrief informeren we hen over hoeveel vrouwen de afgelopen periode hun eicellen hebben laten invriezen, hoeveel vrouwen besloten om met deze opgeslagen eicellen een behandeling te starten in verband met kinderwens en tevens hoeveel vrouwen hier daadwerkelijk zwanger van zijn geworden. Wij vragen hen dan om een keuze te maken uit de volgende drie opties:

1. Opslag continueren
2. Vernietigen van opgeslagen eicellen
3. Doneren aan de eicelbank, een bekende of bestemmen voor onderzoek

Gebruik van opgeslagen eicellen

Indien een vrouw een actieve kinderwens heeft, zal zij eerst proberen om spontaan zwanger te worden. In een aantal gevallen zet zij een traject met een spermadonor in. Op het moment dat er een medische indicatie voor een

IVF-behandeling ontstaat wordt samen met de vrouw in kwestie bekeken of het gebruik van de opgeslagen eicellen de eerste keus is of dat een nieuwe verse IVF-behandeling de voorkeur heeft.⁷ De opgeslagen eicellen worden dan bewaard voor het vervullen van een eventuele wens voor een tweede kind. De vrouwen worden hierover uitgebreid gecounseld, waarbij haar leeftijd en het aantal kinderen dat ze zou wensen een belangrijke rol speelt; wij streven naar zogenaamde *shared decision-making*.

Indien de opgeslagen eicellen worden gebruikt, wordt in overleg met de vrouw besloten hoeveel eicellen per procedure worden opgewarmd. Tevens vindt de gebruikelijke medische (en morele) screening plaats om te beoordelen of de betreffende vrouw veilig zwanger kan worden. Indien er bij deze procedure meerdere embryo's

ontstaan, wordt het beste embryo geselecteerd voor de verse transfer. Overige embryo's kunnen – indien van goede kwaliteit – ingevroren worden.

Doneren van niet-gebruikte eicellen

Indien vrouwen hun ingevroren eicellen niet meer willen gebruiken, is er een mogelijkheid om deze te doneren aan de eicelbank of aan een bekende. Zij zullen – analoog aan de procedure bij een potentiële eicel- of spermadonor – gecounseld worden door een gynaecoloog dan wel arts voortplantingsgeneeskunde en aansluitend bij de medisch maatschappelijk werker. De medische en psychosociale anamnese van de betreffende vrouw, de gezondheid en ontwikkeling van de eventuele kinderen en de familieanamnese teruggaand tot op de derde graad wordt uitgevraagd. Indien relevant worden

medische gegevens opgevraagd uit andere klinieken. Als er geen risico's blijken te zijn voor het doorgeven van medische of psychische problematiek, worden de eicellen geaccepteerd voor donatie.

De medisch maatschappelijk werker praat uitgebreid met de vrouw en haar eventuele partner over de consequenties van het afstaan van geslachtscellen teneinde een zwangerschap bij iemand anders te kunnen realiseren. De Wet Donorgegevens Kunstmatige Bevruchting wordt uitgelegd, de openheid die sinds 2004 is afgesproken in Nederland is van belang. In geval van donatie aan de eicelbank moet de vrouw bereid zijn het toekomstige kind te ontmoeten als deze daar na de zestiende verjaardag een verzoek daartoe indient bij de Stichting Donorregistratie.⁸ Als zij (of haar partner) daar niet positief over zijn, dan worden de eicellen niet geaccepteerd voor donatie via de eicelbank. Het is in onze kliniek de gebruikelijke gang van zaken om zodra er een partner is deze te betrekken in de counseling. Immers, de partner is bij donatie ook belanghebbende, zeker als het paar al kinderen heeft.

Resultaten social freezing

Van juni 2011 tot jan 2021 werden bij 245 vrouwen in totaal 401 puncties uitgevoerd. Daarmee werden in totaal 3257 eicellen in opslag genomen. Gemiddeld werden per vrouw 1,7 puncties verricht (range 1-5). De opbrengst was gemiddeld 10,0 eicellen per punctie, waarvan er 8,2 werden ingevroren. Gemiddeld hebben deze vrouwen daarmee 13,4 eicellen in opslag. De vrouwen zijn vrijwel allemaal hoogopgeleid (wo of hbo), de motivatie om eicellen in te vriezen hebben wij bij de meesten kunnen achterhalen (tabel 1). Er zijn 37 vrouwen die – voor zover ons bekend – spontaan zwanger werden of een vruchtbaarheidsbehandeling ondergingen en een of meerdere kinderen gekregen hebben zonder de opgeslagen eicellen te gebruiken (ie IUI of IVF/ICSI) (tabel 2). Sinds 2011 hebben dertig vrouwen de opgeslagen eicellen gebruikt voor de totstandkoming van een zwangerschap, hieruit zijn uiteindelijk elf vrouwen zwanger geworden. Er zijn tien

Tabel 1. Gegevens van vrouwen die eicellen hebben opgeslagen in de periode 2011-2021

# Vrouwen	245	
Leeftijd in jaren op moment van 1e punctie (gemiddeld (range))	36,6 (26-41)	
Opleidingsniveau %	WO: HBO: MBO of lager:	75 24 1
Motivatie invriezen %	Geen partner Prille/niet stabiele relatie Uitstel zwangerschap Onbekend	50 10 20 20
# Puncties per jaar (gemiddelde en range)	40 (15-84)	
# Puncties/vrouw (gemiddelde (range))	1,7 (1-5)	
# Opgeslagen oocyten /vrouw	13,4 (0-88)	
# Vrouwen terug voor gebruik oocyten	30	

Tabel 2. Zwangerschappen zonder gebruik van opgeslagen eicellen

	# Vrouwen zwanger**	# Doorgaande zwangerschappen	# Miskraam	# Kinderen
# Vrouwen zwanger totaal*	37	42	5	42
Spontaan	23	26	6	26
Na IUI	6	6	0	6
Na IVF/ICSI	10	10	0	10

* Meerdere vrouwen waren vaker dan éénmaal zwanger.

** 1 Vrouw was doorgaand zwanger (na ICSI), en had tevens een miskraam (spontane zwangerschap) en 1 vrouw was 2x doorgaand zwanger (1x spontaan 1x na ICSI).

Tabel 3. Behandeling met opgewarmde eicellen

# Vrouwen die eicellen hebben laten opwarmen	30
# ICSI met opgewarmde oocyten	61
# Verse ET's	55
# Cryo ET's	27
# Vrouwen zwanger (#zwangerschappen)	16 (20)
# Vrouwen doorgaand zwanger (#zwangerschappen)	11 (11)
# Kinderen*	10

* 1 Vrouw is op moment van schrijven nog doorgaand zwanger, 1 vrouw kreeg een gemelli, 1 vrouw kreeg een zwangerschapsafbreking ivm een aangedaan kind.

gezonde kinderen geboren (waaronder een tweeling). Eén vrouw is op het moment van schrijven nog doorgaand zwanger, één zwangerschap werd afgebroken in verband met een aangedaan kind (tabel 3).

Uit onze data blijkt dat de vrouwen die uiteindelijk een kind kregen gemiddeld negentien eicellen op voorraad hadden (range 10-42). De gemiddelde leeftijd bij de eerste punctie was 36,8 (range 26-41). De vrouwen die niet doorgaand zwanger werden van de opgeslagen eicellen hadden gemiddeld 14,6 eicellen op voorraad (range 3-33) de gemiddelde leeftijd bij de eerste punctie was 38,2 (range 36-40). Het gemiddelde interval tussen de laatste punctie ten behoeve van de eicelopslag en de eerste opwarming van deze opgeslagen eicellen was 42,1 maanden (3,5 jaar). Zestig vrouwen hebben op dit moment vijf jaar of langer hun eicellen in onze kliniek in opslag. Hun gemiddelde leeftijd is 44 jaar (range 33-49). Vijf vrouwen doneerden hun opgeslagen eicellen, drie daarvan aan de eicelbank, één vrouw doneerde aan een bekende (hieruit is een kind geboren) en één vrouw besloot ze te doneren voor wetenschappelijk onderzoek.

Discussie social freezing

Er kan gesteld worden dat de mogelijkheid tot het vitrificeren van eicellen voor later gebruik een techniek is die voldoet aan de behoefte van een groep vrouwen die om welke reden dan ook hun kinderwens nog niet hebben kunnen vervullen.⁹ De resultaten van het ontdooien en fertiliseren tonen aan dat de opgeslagen eicellen inderdaad voor een kleine groep vrouwen een reële kans op zwangerschap geeft.¹⁰

Vanzelfsprekend is de kans op zwangerschap hoger bij de opslag van grotere aantallen eicellen. Daarnaast is het opslaan op jongere leeftijd gunstiger. Dit wordt in onze data bevestigd.

In onze data is te zien dat de helft van de vrouwen die een kind kregen minder dan twintig eicellen in opslag hadden. Het initiële advies om gemiddeld een voorraad van twintig eicellen op te slaan om een reële kans op een zwangerschap te hebben, is inmiddels in onze kliniek verlaten en tevens beschreven in de literatuur.⁵

Zoals hier beschreven, krijgt een deel van de vrouwen een zwangerschap zonder de opgeslagen eicellen te gebruiken (per januari 2021: 37 van de 245 (15%)). Inmiddels hebben wij ervaren dat er vrouwen zijn die deze eicellen graag doneren aan een ander of aan de eicelbank. Zij worden in dat geval opnieuw gecounseld en gescreend. De bereidheid tot het doneren van niet-gebruikte opgeslagen eicellen is eerder in studies beschreven.¹¹

Conclusie en toekomst

De belangrijkste functie van het vitrificeren en opslaan van eicellen is de rust die het deze vrouwen geeft, zij hebben dan tijd voor het vinden van de juiste partner met wie zij de kinderwens kunnen vervullen.^{12,13} Zoals blijkt uit onze resultaten is het gebruik van opgeslagen eicellen een reële mogelijkheid op het krijgen van een of meerdere kinderen, als dit anderszins (sponstaan of met behandeling) niet lukt. Wij denken dat er ook in de toekomst vrouwen gebruik zullen maken van de mogelijkheid tot het vitrificeren van eicellen als hun kinderwens niet direct vervuld kan worden.

Referenties

- Melker A.A. de, Verhoeve H.R., Goddijn M., Veen F. van der & Repping S. *Voortplanting met behulp van gevitricificeerde oocyten*. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1715
- Balkenende E.M., Dahhan T., Repping S., Melker A.A. de, Veen F. van der, et al. *Eicelvitricificatie: voor wie eigenlijk? Een dwarsdoorsnede-onderzoek*. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9361.
- Kuwayama M., Vajta G., Kato O., Leibo S.P. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005 Sep;11(3):300-8.
- Lussig B., Maggiulli R., Fabozzi G., Bertelle S., Vaiarelli A., et al. *A brief history of oocyte cryopreservation: Arguments and facts*. Review. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2019;98:550-558.
- Goldman R.H., Racowsky C., Farland L.V., Munné S., Ribustello L., et al. *Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients*. *Human Reprod*. 2017Apr;Vol.32:853-9.
- O'Brien Y., Martyn F., Glover L.E. & Wingfield M.B. *What women want? A scoping survey on women's knowledge, attitudes and behaviours towards ovarian reserve testing and egg freezing*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017Oct;217:71-6.
- Doyle J.O., Richter K.S., Lim J., Stillman R.J., Graham JR, et al. *Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval*. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):459-66.e2.
- WDKB: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0013642/2020-03-19>.
- Argyle C.A., Harper J.C. & Davies M.C. *Oocyte cryopreservation: where are we now?* *Hum Reprod Update* 2016 Jun;22(4):440-9.
- Hammarberg K., Kirkman M., Pritchard N., Hickey M., Peate M., et al. *Reproductive experiences of women who cryopreserved oocytes for non-medical reasons*. *Hum Reprod*. 2017Mar;32:575-81.
- Baldwin K., Culley L., Hudson Mitchell H. & Lavery S. *Oocyte cryopreservation for social reasons: demographic profile and disposal intentions of UK users*. *Reprod Biomed Online*. 2015 Aug;31:239-45.
- Groot M. de, Dancet E., Repping S., Goddijn M., Stoop D., et al. *Perceptions of oocyte banking from women intending to circumvent age-related fertility decline*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Dec;95:1396-1401.
- Dondorp W.J. & Wert G.M. de. *Fertility preservation for healthy women: ethical aspects*. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1779-85.

Samenvatting

Vitrificatie is een techniek die het mogelijk maakt om eicellen op te slaan voor later gebruik. In Nederland wordt sinds 2011 in enkele IVF-centra de mogelijkheid geboden aan vrouwen om eicellen op te slaan als fertiliteitspreservatie zonder medische reden. Dit biedt vrouwen de mogelijkheid om zichzelf de tijd te gunnen tot het vinden van de juiste partner om kinderen mee te krijgen. In dit artikel beschrijven wij ons protocol en de resultaten van de afgelopen tien jaar. Onze gegevens tonen dat het vitrificeren van eicellen voor later gebruik (*social freezing*) een techniek is die voldoet aan de behoefte van een groep vrouwen die om welke reden dan ook hun kinderwens nog niet hebben kunnen vervullen. Wij beschrijven onze resultaten van de afgelopen tien jaar social freezing. In

totaal zijn er van juni 2011 tot januari 2021 voor dertig vrouwen eicellen opgewarmd en er zijn inmiddels tien kinderen geboren.

Trefwoorden

Social freezing, eicelvitricatie, protocol, counseling, doneren, zwangerschap

Summary

Vitrification is a technique that makes it possible to store eggs for later use. Since 2011, a number of IVF centers in the Netherlands have offered women the option of storing eggs as fertility preservation for no medical reason. This gives women the opportunity to give themselves time to find the right partner to have children with. In this article we describe our protocol and the results of the past 10 years. Our data shows that vitrifying eggs for later

use (*social freezing*) is a technique that meets the needs of a group of women who, for whatever reason, have not yet been able to fulfill their wish to have children. We describe our results of the past 10 years of social freezing. In total, from June 2011 to Jan 2021, we have warmed eggs for 30 women and 10 children were born.

Keywords

Social freezing, oocyte vitrification, protocol, counseling, donation, pregnancy

Contact

j.pieters@mckinderwens.nl of
n.beckers@mckinderwens.nl

Belangenverstrengeling

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



Our man in Birmingham Integrale geboortezorg in optima forma (8)

Steven Giesbers verblijft nu alweer tien maanden in Birmingham. In het laatste jaar van zijn opleiding differentieert hij perinatologie in het Birmingham Women's Hospital. In dit academische centrum vinden jaarlijks bijna 10.000 bevallingen plaats. Het is een van de drukste verloskundeafdelingen van het Verenigd Koninkrijk. Voor het NTOG doet Steven verslag van zijn avonturen. Lees nu Stevens achtste blog op de website van het NTOG, www.ntog.nl, waarin hij uw mening vraagt naar integrale geboortezorg!

Dutch Gynaecological Oncology Audit (DGOA)

Nationale kwaliteitsregistratie ter verbetering van uitkomsten bij het ovariumcarcinoom

drs. N.M.S Baldewpersad Tewarie *arts-onderzoeker, Radboudumc & Dutch Institute of Clinical auditing (DICA)*

dr. W.J. van Driel *gynaecoloog-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek*

dr. M.A.P.C. van Ham *gynaecoloog-oncoloog, Radboudumc*

prof. dr. M. W. Wouters *chirurg-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek*

prof. dr. R. Kruitwagen *gynaecoloog-oncoloog, MUMC+*

De Dutch Gynaecological Oncology Audit (DGOA) werd in 2014 opgericht met het doel de kwaliteit van zorg binnen de gynaecologische oncologie te verbeteren. Aanvankelijk waren de ontwikkelde kwaliteitsindicatoren voornamelijk afgeleid van data die betrekking hadden op het ovariumcarcinoom. De gebenchmarkte indicatoren worden teruggekoppeld aan de ziekenhuizen. De data laten onder andere zien dat het landelijk gemiddelde van de completeheid van de debulking significant is verbeterd over de tijd: van 53,1% in 2014 naar 69,1% in 2018, $p < 0,001$. De resultaten van de best practices zullen worden gedeeld met de deelnemende centra om de kwaliteit van de gynaecologische oncologie te verbeteren. Inmiddels zijn er ook kwaliteitsindicatoren uitgewerkt voor de andere gynaecologische tumoren (vulva, cervix, en corpus uteri).

Inleiding

Kwaliteitsregistraties zijn in het verleden erkend als instrument om de kwaliteit van zorg te verbeteren door uitkomsten te delen met participerende centra.¹ De DGOA is een kwaliteitsregistratie die gebruikt maakt van een set van kwaliteitsindicatoren. Deze indicatoren betreffen aspecten over de diagnose en behandeling van de patiënt. In de laatste decennia zijn er verschillende stappen gemaakt om de kwaliteit van zorg binnen de gynaecologische oncologie te verbeteren. Een meer recente ontwikkeling om dit te realiseren was de centralisatie van zorg van patiënten met ovariumcarcinoom met daarbij een aantal voor het ziekenhuis en gynaecologen geldende eisen en normeringen. Eind 2013, nadat meer inzicht in de kwaliteit van zorg werd geëist, richtte de Werkgroep Oncologische Gynaecologie gefaciliteerd door de Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) de DGOA op. Dit

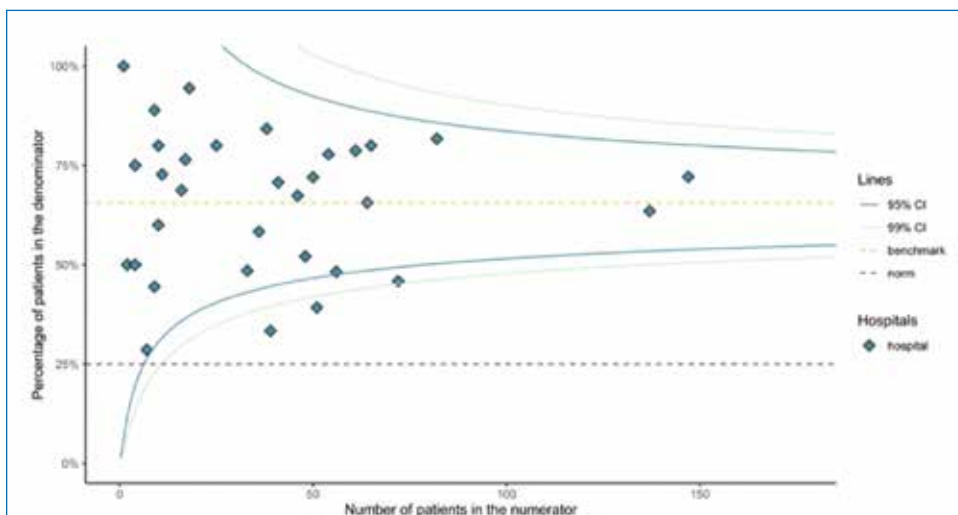
onderzoek beschrijft de opzet en de resultaten van de kwaliteit van zorg in de Nederlandse ziekenhuizen voor het ovariumcarcinoom in de eerste vier jaar van de registratie. Deze bijdrage is een samenvatting van een reeds gepubliceerd artikel.²

Methode

De DGOA is een verplichte nationale registratie sinds januari 2014 en wordt beheerd door een wetenschappelijke commissie. Deze wetenschappelijke commissie bestaat uit gynaecoloog-oncologen, radiotherapeuten, een afgevaardigde van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en een afgevaardigde van de patiëntvereniging stichting Olijf en vergadert minimaal vier keer per jaar.

De dataset van de DGOA is opgebouwd uit verschillende delen en registreert onder andere gegevens over de patiëntkarakteristieken, gegevens over de gegeven behandeling, pathologiegegevens

Figuur 1. Funnel plot van Indicator 4b: Aantal patiënten met een complete primaire debulking per ziekenhuis tussen 2014-2018



vens, eventuele complicaties en follow-up. De data worden geregistreerd door een registratiemedewerker of door IKNL-datamanagers aangeleverd. De data worden voorafgaand aan de levering aan DICA gecontroleerd en geaccrediteerd door een medisch specialist. In de afgelopen jaren is de set van kwaliteitsindicatoren ontwikkeld tot een volwaardige set en bevat indicatoren voor het ovariumcarcinoom bestaande uit een structuurindicator, twee procesindicatoren en vier uitkomstindicatoren. De indicatoren worden jaarlijks geëvalueerd en bepaald met de koepelpartijen: DGOA wetenschappelijke commissie, de patiëntenvereniging en afgevaardigden van onder andere de Federatie Medisch Specialisten(FMS), Zorgverzekering Nederland en Zorginstituut Nederland. In de toekomst zal er meer focus worden gelegd op de andere gynaecologische tumoren. De data-invoer wordt wekelijks bijgewerkt en de resultaten zijn zichtbaar in een dashboard die toegankelijk is voor de gebruiker. De resultaten worden gebenchmarkt aan de resultaten van de andere deelnemende ziekenhuizen (zowel academisch en perifeer), waarbij de gegevens door middel van funnel-plots worden weergegeven.

Resultaten en bespreking

Tussen 1 januari 2014 en 31 december 2018 zijn 6355 patiënten met een ovariumcarcinoom in de DGOA geregistreerd. Patiënt- en tumorkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Tabel 2 geeft een samenvatting weer van de landelijke gemiddelden per kwaliteitsindicator.

De kwaliteitsindicator 'Percentage patiënten met minder dan 28 dagen wachttijd' laat een significante afname zien van 68,7% in 2014 naar 62,7% in 2018. Dit houdt in dat de wachttijd tot de start van eerste therapie over de jaren heen is toegenomen. Deze toename in wachttijd zou verklaard kunnen worden doordat deze zorg meer gecentraliseerd is, waarbij patiënten zo mogelijk voor de start van de behandeling in het regionale MDO besproken worden en soms ook eerst in het centrumziekenhuis gezien worden. Hierdoor kan het langer duren voordat een patiënte met een

behandeling start. Een eerdere Nederlandse studie van Eggink et al. liet echter zien dat de wachttijd na centralisatie verminderde.³ Een verklaring voor het verschil kan zijn dat, naast het feit dat deze studie maar een regio betrof, deze analyse kort na de initiëring van centralisatie uitgevoerd werd. Als tweede indicator laat het 'Percentage patiënten met een primaire debulking' een significante daling zien van 57,8% in 2014 naar 39,7% in 2018. Tegelijkertijd is het percentage patiënten met een complete primaire debulking significant toegenomen: 53,5% in 2014 naar 69,1% in 2018. De verschuiving van het percentage primaire debulkingen naar neoadjuvante chemotherapie gevolgd door debulking kan door een aantal ontwikkelingen verklaard worden. De centralisatie van zorg kan ertoe hebben bijgedragen dat er een betere selectie plaatsvond van patiënten waarbij een primaire debulking geadviseerd werd. Daarnaast hebben de uitkomsten van gerandomiseerde studies, waarbij er geen verschil gevonden werd in overall survival tussen primaire debulking of neoadjuvante chemotherapie, mogelijk een rol gespeeld bij deze verandering in dagelijkse praktijk. Het stellen van volumennormen in 2010, waarbij centrum ziekenhuizen verplicht werden om minimaal twintig debulkingoperaties per jaar te verrichten, kan ertoe geleid hebben dat het percentage compleetheit van debulking in deze jaren is toegenomen.⁴

Figuur 1 laat de ziekenhuisvariatie zien voor het percentage patiënten met een complete primaire debulking tussen 2014-2018. In deze funnel-plot is zichtbaar dat drie ziekenhuizen, vergeleken met de rest van de ziekenhuizen, buiten de betrouwbaarheidsintervallen presteren.

Conclusie

De DGOA is opgezet met als doel de kwaliteit van zorg te verbeteren voor de vier meest voorkomende gynaecologische tumoren. De afgelopen vier jaar heeft de registratie zich het meest gericht op het ovariumcarcinoom. Het doel van de registratie is om naast de actuele status van kwaliteit van zorg, ook elementen te identificeren waar

Tabel 1. Patiënt- en tumorkarakteristieken van patiënten met ovariumcarcinoom geregistreerd in de DGOA tussen 2014 en 2018

Aantal patiënten (n)		6355
Leeftijd (jaren)	Mediaan [range]	64,0 (18,0-96,0)
	<70	4516 (69,1)
	70+	2009 (30,7)
ASA Score ¹	0	3246 (49,7)
	1	1296 (19,8)
	2+	459 (6,9)
	Onbekend	1534 (23,5)
BMI ²	<25	2946 (45,1)
	≥25	3177 (48,6)
Charlson comorbidity index	0	4928 (75,4)
	1	1235 (18,9)
	>2	371 (5,7)
FIGO stadium	IA	1041 (15,9)
	IB	52 (0,8)
	IC	544 (8,3)
	IIA	179 (2,7)
	IIB	362 (5,5)
	IIC	109 (1,7)
	IIIB	240 (3,7)
	IIIC	1807 (27,7)
	IV	900 (13,8)
X	27 (0,4)	
	Onbekend	1274 (19,5)
Histologisch type		
	Epitheliaal	5826 (89,2)
	Niet epitheliaal	324 (5,0)
	Anders	123 (1,9)
	Onbekend	262 (4,0)

kwaliteitsverbetering nodig is. Na vier jaar registreren heeft de DGOA laten zien dat er bij de indicatoren sprake is van ziekenhuisvariatie en er dus nog ruimte is voor verbetering. Deze variatie zal in de toekomst besproken worden met de ziekenhuizen om op deze manier de kwaliteit van zorg te verbeteren.

Referenties

1. Van Leersum N, Kolschoten N, Klinkenbij J, Tollenaar R, Wouters M. "Clinical Auditing", a novel tool for quality assessment in surgical oncology. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;(A4136):155.
2. Baldewpersad Tewarie NMS, Driel WJ Van, Ham M Van, Wouters MW. Clinical auditing as an instrument to improve care for

Tabel 2. Resultaten van ovariumcarcinoom indicatoren geregistreerd tussen 2014-2018

Indicator	Noemer definitie	2014	2015	2016	2017	2018	p
1. Aantal chirurgische patiënten geregistreerd in de DGOA (structuur).	Stadiëring of debulking ingrepen	1072	1290	1352	1410	1411	
2. Percentage patiënten met een ovariumcarcinoom met <28 dagen wachttijd tot start van de behandeling (proces).		68,7	65,9	64,0	63,2	62,7	<0,001
3. Percentage patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom waarbij een complete stadiering is verricht bij de eerste ingreep.	FIGO I-IIA, Complete stadiering: ascites/spoel vloeistof afname, verwijdering van uterus en adnexa, infracoliche omentectomie, ≥5 bipten van het peritoneum, lymfklieren para aortaal en para cavaal.	17,2	8,3	19,4	21,9	22,5	0,226
4a. Percentage patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom die een primaire debulking ondergaan.	FIGO IIB-IV	57,8	48,3	41,2	46,8	39,7	<0,001
4b. Percentage patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom waarbij een complete primaire debulking heeft plaats gevonden.	FIGO IIB-IV	53,5	68,6	72,5	66,7	69,1	<0,001
4c. Percentage patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom waarbij een complete interval debulking heeft plaats gevonden.	FIGO IIB-IV	54,1	57,8	59,0	62,5	66,2	0,134
5. Percentage patiënten met een ovariumcarcinoom met een gecompliceerd beloop binnen 30 dagen na de ingreep.		7,0	6,9	8,7	9,4	7,7	0,149
6. Percentage patiënten met een ovariumcarcinoom die binnen 30 dagen overlijden.		0,4	0,7	0,4	0,9	0,4	0,614

patients with ovarian cancer: The Dutch Gynecological Oncology Audit (DGOA). 2021;(xxxx).

3. Eggink FA, Vermue MC, van der Spek C, Arts HJ, Apperloo MJ, Nijman HW, et al. *The impact of centralization of services on treatment delay in ovarian cancer: A*

study on process quality. Int J Qual Heal Care. 2017;29(6):810-6.

4. SONCOS. *Multidisciplinary oncological care in the Netherlands.* 2019;7:19-20.

Samenvatting

De Dutch Gynaecological Oncology Audit (DGOA) werd in 2014 opgericht met het doel om de kwaliteit van zorg binnen de gynaecologische oncologie te verbeteren. Aanvankelijk waren de ontwikkelde kwaliteitsindicatoren voornamelijk afgeleid van data die betrekking hadden op het ovariumcarcinoom. De data worden verzameld middels een online vragenlijst gebaseerd op een set van kwaliteitsindicatoren. De gebenchmarkte indicatoren worden teruggekoppeld aan de ziekenhuizen. Tussen 1 januari 2014 en 31 december 2018 werden 6535 patiënten geregistreerd met een ovariumcarcinoom. De data laten zien dat het percentage patiënten met een primaire debulking is afgenomen van 57,8% naar 39,7%, $p < 0,001$, en dat het landelijk gemiddelde van de compleetheid van de debulking significant is verbeterd over de tijd: van 53,1% in 2014 naar 69,1% in 2018, $p < 0,001$. De resul-

taten van de best practices zullen worden gedeeld met de deelnemende centra om op deze manier de kwaliteit binnen de gynaecologische oncologie te verbeteren.

Trefwoorden

Kwaliteitsregistratie, ovariumcarcinoom, kwaliteitsindicatoren

Summary

The Dutch Gynecological Oncology Audit (DGOA) was initiated in 2014 to serve as a nationwide audit. The study presents the first results of clinical auditing for ovarian cancer in the Netherlands. Items are collected through a web-based registration based on a set of predefined quality indicators (QI). Results of QI are shown, and benchmarked information is given back to the user. Between 01 January 2014 and 31 December 2018, 6535 patients with ovarian cancer were registered. The

percentage of patients with primary cytoreductive surgery (CRS) decreased over time (57.8% - 39.7%, $P < 0.001$). However, patients with complete primary CRS improved over time (53.5%-69.1%, $P < 0.001$). Data shows variation between hospitals with regard to pre-determined QI's. The results of 'best practices' will be shared with all participants of the clinical audit with the aim of improving quality of care nationwide.

Keywords

Quality registry, ovarian cancer, quality indicators

Contact

N.M.S Baldewpersad Tewarie, nishita.tewarie@radboudumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.



Sta stil bij elke pil

Femke Siemonsma *aio's gynaecologie, namens Gynae Goes Green*

Dat 2021 door de NVOG is uitgeroepen tot het jaar van de duurzaamheid zal u niet zijn ontgaan. Hopelijk wordt de urgentie steeds duidelijker en kan onze projectgroep Gynae Goes Green zijn stempel erop drukken. Voor de oplettende lezer zelfs letterlijk: in het themakatern Duurzaamheid in de aprileditie van het NTOG hebben we ons prachtige circulaire logo geïntroduceerd.

In het editorial van dat themakatern heeft u kunnen lezen over de ontwikkelingen van onze projectgroep, waaronder het eerste webinar op 23 maart 2021. De keuze voor duurzame farmacie was onder andere ingegeven door het feit dat geneesmiddelen verantwoordelijk zijn voor 18% van de totale CO₂-uitstoot van de zorg.¹

Brigit van Soest-Segers, programmamanager coalitie duurzame farmacie (KNMP, VIG, Bogin, Nprofarm) gaf een overzicht van de concrete ketenaanpak. Het gaat om projecten vanaf de ontwikkeling, productie en distributie van medicijnen tot en met het gebruik en de afvalverwerking.^{2,3}

Als arts hebben wij met name een rol in de gebruiksfase. Uit onderzoek blijkt dat 40% van de medicijnverspilling in deze fase te voorkomen is. Jaarlijks gaat dit om ongeveer 40 miljoen euro.² Van alle patiënten blijkt 83% wel eens medicatie over te houden, waarvan 25% dit door het toilet of de gootsteen spoelt. Deze medicatie had niet geproduceerd, vervoerd en uitgegeven hoeven worden. Bovendien levert de afvalverwerking een bijdrage aan de vervuiling.³

Caroline Moermond, senior beleidsadviseur van het RIVM op gebied van medicijnresten, liet ons zien dat naast antibiotica en analgetica, ook 17-beta-estradiol geregeld boven de norm in ons oppervlaktewater aanwezig is. Het blijkt technisch ingewikkeld om hormonen in het oppervlaktewater te meten. De ons veel gestelde vraag over het daadwerkelijke milieueffect van

hormonen is dan ook moeilijk te beantwoorden. Maar voorop staat dat hormonen zeer potent zijn, en zowel bij mensen als dieren in lage concentraties effectief. Aanwezigheid in het milieu is dus van invloed op ecosystemen. Door langdurige blootstelling aan lage concentraties geneesmiddelen kunnen er bijvoorbeeld al subtiele effecten optreden op de voortplanting en het gedrag van organismen. Dit is aangetoond in de buurt van rioolwaterzuiveringen in Engeland: 25% van alle mannelijke blankvoorns hadden tekenen van vervrouwelijking, zoals vorming van eicellen in de testes.⁴

Wat kunnen we in de dagelijkse praktijk doen om verspilling te voorkomen en medicijnresten te minimaliseren? Welke tips & tricks kunnen we toepassen? Ten eerste: sta stil bij elke pil. Dagelijks maken we de afweging of een behandeling daadwerkelijk geïndiceerd is. Maar het is bijvoorbeeld niet ongebruikelijk om bij een zwangere met licht verontreinigde urine zekerheids-halve toch maar antibiotica te starten in afwachting van de kweek. Laten we voorop stellen dat een adequate behandeling van de patiënt onze prioriteit is. Maar het is goed om ervan bewust te zijn dat de impact van medicatie verder reikt dan alleen de patiënt.

Ten tweede: schrijf niet te veel medicatie voor. Frequent wordt een behandeling überhaupt niet gestart. Omdat er nog nagedacht wordt over een keuze tussen de verschillende behandelopties of omdat de aandoening selflimiting blijkt. Indien een patiënt met hevige menstrueel bloedverlies twijfelt tussen het starten van orale anticonceptie of een Novasure-behandeling, vraag haar dan om de medicatie pas op te halen als ze de behandeling echt gaat starten. En beperk eventuele medicatie tot aan de endometriumablatie. Voorkom grote voorraden bij patiënten thuis. Vooral als er een grote kans is op bijwerkingen en staken van de behandeling.

Contact

f.siemonsma@erasmusmc.nl

Ten derde: een concrete oproep aan de patiënt. Breng niet gebruikte medicatie terug naar de apotheek. Er zijn verschillende posters beschikbaar die u in de kliniek kunt ophangen om patiënten hierop te attenderen.⁵ Het verzamelen is onder andere belangrijk om inzichtelijk te maken waarom een patiënt medicatie overhoudt. Bovendien is het belangrijk voor de adequate verwerking van de afvalstoffen, wat weer van toegevoegde waarde is voor die waterkwaliteit.^{3,4} Sta ook stil bij adequate afvalverwerking in de kliniek. Spoel restjes van bijvoorbeeld Lidocaine dus niet door de gootsteen, maar zorg dat dit bij het chemisch afval belandt.

Geheel niet duurzaam is het vernietigen van medicatie. Gelukkig wordt er ook gekeken naar mogelijkheden voor heruitgifte. Charlotte Bekker, onderzoeker op het gebied van duurzame farmacie van het Radboudumc zette een studie op in het kader van het ZonMw-programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. In dit onderzoek worden ongebruikte orale oncolytics verzameld, die in een speciale verzegelde zak met temperatuurlogger werden verstrekt. De apotheek controleert of de ongebruikte medicatie goed bewaard is en aan alle kwaliteitseisen voldoet. Zo ja, dan kan het opnieuw worden uitgegeven.⁶

Hopelijk biedt deze column u nieuwe inspiratie en groeit het besef dat duurzaamheidswinst kan leiden tot gezondheidswinst. U kunt het webinar terug zien op het ledenportaal van de NVOG (via de activiteitenagenda, 23 maart).

Referenties

1. https://gupta-strategists.nl/storage/files/1920_Studie_Duurzame_Gezondheidszorg_DIGITAL_DEF.pdf
2. Inspiratiegids Duurzame Farmacieketen
3. <https://medicijnresten.org/>
4. Medicijnresten en waterkwaliteit: een update (rivm.nl)
5. <https://medischoon.info/poster/>
6. <https://radboudumc.nl/nieuws/2020/vooronderzoek-naar-heruitgifte-van-ongebruikte-nieuwe-orale-antikanker-geneesmiddelen>

Een kijkje in de keuken van... de rolspecialisatie



Désirée Klemann *aios gynaecologie cluster Maastricht*

De opleiding tot medisch specialist behelst meer dan alleen het trainen van medische en communicatieve vaardigheden. Om artsen in opleiding tot specialist (aios) de gelegenheid te geven zich ook op het gebied van onderwijs, wetenschap en maatschappelijk handelen te ontwikkelen, wordt (onder andere) in cluster Maastricht de mogelijkheid voor een rolspecialisatie geboden. Om in aanmerking te komen voor een rolspecialisatie kan een aios schriftelijk een gemotiveerd plan aan de opleiders voorleggen met de gewenste inhoud en tijdsplanning.

Gedurende mijn opleiding heb ik een rolspecialisatie gynaecoloog en recht gedaan. Mijn interesse voor dit onderwerp komt voort uit mijn dubbele achtergrond; gelijktijdig met geneeskunde heb ik de bachelor Nederlands recht gehaald, en tijdens mijn coschappen heb ik een master Arbeids- en gezondheidsrecht behaald. Sindsdien is mijn interesse voor medicolegale onderwerpen gewekt. Mijn rolspecialisatie heb ik voor een deel gebruikt om aan mijn promotieonderzoek naar klachten en claims in de zorg te werken, maar heb ik ook kunnen gebruiken om actief deel te nemen aan andere werkgroepen en activiteiten op medicolegaal gebied.

Onderzoek naar schadeclaims

Samen met verzekeringsmaatschappijen Centramed en MediRisk (bij wie in totaal 94% van alle Nederlandse ziekenhuizen verzekerd zijn) heb ik onderzoek gedaan naar trends en ontwikkelingen op het gebied van schadeclaims in de Nederlandse ziekenhuizen. In 2019 en 2020 zijn de resultaten gepubliceerd van alle schadeclaims in Nederland over een periode van tien jaar (2007 tot en met 2016). In tegenstelling tot wat veel mensen denken, is er slechts een geringe toename (+4,5%) in het aantal schadeclaims dat in die periode is ingediend. De kosten die gepaard gaan met deze schadeclaims,

zijn echter wel vervijfvoudigd in dezelfde periode!¹

De gemiddelde schadelast per claim bedroeg in 2007 € 7170,- en in 2016 € 24.260,-. Opvallend is dat de stijging van de kosten voornamelijk wordt veroorzaakt door enkele dossiers met bijzonder hoge schadevergoedingen, terwijl in het gros van de dossiers de afwikkelingskosten en de uitgekeerde schadevergoedingen slechts minimaal gestegen zijn. In een vervolgstudie hebben we het aantal schadeclaims per medisch specialisme bekeken: 65% van alle schadeclaims hebben betrekking op snijdende specialisten. De algemene chirurgie, orthopedie en gynaecologie vormden elk jaar de drie specialisten met de meeste en duurste claims; samen 47% van alle claims en 52% van alle kosten. Op dit moment werken we aan een inhoudelijke analyse van alle schadeclaims van de gynaecologie en obstetrie. Het doel is om adviezen te formuleren om fouten, schade en claims in de toekomst te kunnen verminderen. Dit najaar worden de resultaten verwacht.

Overige medicolegale activiteiten

De wereld van het gezondheidsrecht in Nederland is klein, en artsen met affiniteit voor de juridische aspecten van het vak zijn schaars. Als je naam eenmaal bekend is in deze wereld, word je vanzelf benaderd voor uiteenlopende projecten. Mijn rolspecialisatie heeft het mogelijk gemaakt om een aantal van deze projecten en initiatieven mee vorm te geven. Zo ben ik betrokken geweest bij de werkgroep die de Wet kwaliteit klachten en geschillen zorg (Wkkgz) implementeerde in het ziekenhuis waar ik toen werkte. Daarnaast heb ik samen met onder andere de KNMG, NVZ en NFU gewerkt aan prejudiciële vragen voor de Hoge Raad over de aansprakelijkheid van artsen en ziekenhuizen voor gebrekkige medische hulpmiddelen. Ook heb ik onderwijs kunnen geven aan verzekeringsmaatschappijen en

aios binnen ons cluster over medische aansprakelijkheid en andere gezondheidsrechtelijke thema's. En heb ik een ronde tafelbijeenkomst voor juristen over schadeclaims in de gezondheidszorg kunnen voorzitten. Sinds kort ben ik betrokken bij de heroprichting van de NVOG-commissie Gynaecoloog en Recht, waarover binnenkort meer. Medisch specialist zijn vergt meer dan alleen goed medisch handelen en het trainen van operatieve vaardigheden. Met deze rolspecialisatie heb ik de kans gekregen andere competenties te ontwikkelen. Door mijn dubbele achtergrond en deze rolspecialisatie ben ik niet alleen goed op de hoogte van wat er landelijk speelt op medicolegaal gebied, ik kan hier ook tot op zeker niveau invloed op uitoefenen en mijn directe collega's en onze beroepsgroep adviseren, doceren en verder helpen in de juridische jungle. Ik hoop dan ook dat deze rolspecialisatie niet alleen heeft bijgedragen aan mijn persoonlijke groei op het gebied van wetenschap, onderwijs en maatschappelijk handelen, maar ook dat mijn directe collega's en onze beroepsgroep hier hun voordeel mee kunnen doen. Het nieuwe opleidingsplan LOGO biedt ruimte voor ontwikkeling van competenties en nevenactiviteiten in de vorm van thema's. Door het delen van mijn rolspecialisatie hoop ik anderen te enthousiasmeren om kansen te creëren en benutten om tijdens de opleiding tot medisch specialist deze competenties te ontwikkelen!

Referentie

1. D. Klemann, H. Mertens en F. Van Merode *'Meer en hogere schadeclaims-analyse van schadeclaims in de Nederlandse ziekenhuiszorg van 2007-2016*, Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D2279 en D. Klemann, H. Mertens en F. Van Merode, *Schadeclaims per medisch specialisme- 10jaars overzicht van schadeclaims in Nederland*. Ned Tijdschr Geneesk. 2019; 163:D3548.

Contact

desiree.klemann@gmail.com

Van toetscultuur naar feedbackcultuur

dr. T.A.J. Nijman *aios-vertegenwoordiger cluster Leiden*

drs. C. den Rooyen *projectleider LOGO*

drs. R. Malik *aios OLVG, thans arts-onderzoeker*

prof. dr. F. Scheele *gynaecoloog en hoogleraar, OLVG en VU*

De themamiddag van 12 februari stond in het thema van de feedbackcultuur. Want wie houdt er nou van het invullen van eindeloze formulieren en worden wij daar nou een betere gynaecoloog van?

Er wordt hard gewerkt aan LOGO. In LOGO wordt voortgeborduurd op HOOG en BOEG. De opgedane ervaringen van de afgelopen jaren worden hierin meegenomen. Ook op het gebied van feedback hebben we een hoop geleerd. In HOOG en BOEG was de aandacht met name gericht op toetsing van bekwaamheden. In LOGO wordt toetsing (die uiteraard wel nodig is voor het behalen van zelfstandigheidsniveaus) gescheiden van de feedback. Hiermee wordt het beoordelingsgerichte van het ontwikkelingsgerichte gescheiden. Feedback voelt namelijk laagdrempeliger en hieraan hangt niet direct een oordeel. Dit hoeft dus niet altijd genoteerd te worden, maar kan ook bijvoorbeeld zijn na een nachtdienst even napraten hoe de nacht verlopen is.

Ruim vijftig enthousiaste aios en opleiders kwamen (uiteraard via Zoom) bijeen om samen te brainstormen over hoe we van de huidige toetscultuur naar een feedbackcultuur kunnen gaan. Voorwaarde voor een feedbackcultuur is een open cultuur. Hierdoor ontstaat er een veilig klimaat en ruimte voor ontwikkeling. In verschillende breakout rooms werden twee vragen beantwoord:

1. Hoe maak je een feedbackcultuur?
2. Hoe maak je een open cultuur?

Handleiding voor met name vraag 2 waren de tien geboden voor een open cultuur (zie figuur 1). De deelnemers zijn met elkaar tot vele tips en tops gekomen. Een greep hieruit:

1. Hoe maak je een feedbackcultuur?

'Introduceer een leermoment van de dag/nacht.'

'Geef elkaar laagdrempelig feedback op de werkvloer dat los staat van een formele beoordeling. De kans dat feedback als aanvallend wordt beschouwd lijkt namelijk kleiner dan bij een beoordeling.'

'Zorg voor ruimte voor discussie en kritische vragen. Onderling vertrouwen is zeer belangrijk. De gynaecologen dienen hierin een rolmodel te zijn. Indien dit niet het geval is moet dit in de vakgroep worden besproken, waar ook de aios bij betrokken worden.'

'Ga uit van gelijkwaardigheid, voer een echt gesprek, zorg voor tweerichtingsverkeer.'

'De aios moet ook leren om feedback terug te geven, ook al is dit soms lastig in een afhankelijkheidspositie.'

'Zorg voor een 'spiegelpoli', waar de aios en de supervisor samen patiënten zien en zodoende elkaar feedback kunnen geven en van elkaar kunnen leren.'

2. Hoe maak je een open cultuur?

'Zorg voor informele bijeenkomsten. Deze dragen bij aan de sfeer (echter door COVID wordt dit lastiger).'

'Open cultuur is lastiger in grote groepen, met name in fusieziekenhuizen waar men elkaar niet kent. Heb hier aandacht voor en maak bijvoorbeeld buddy's uit de verschillende groepen.'

'Plan debriefing van heftige casus.'

'Betrek de aios bij vakgroep/maatschap overleggen, zodat ze ook weten wat er speelt en hoe het eraan toe gaat.'

'Zorg dat duidelijk is dat de opleiders ook mee willen leren.'

'Zorg voor reflectie in de overdracht: wat hebben we hier van geleerd?'

Figuur 1. De tien geboden voor een open cultuur

1. Toon respect voor elkaar.
2. Laat zien dat je elkaar vertrouwt.
3. Help elkaar, ook door aan 'speak up' te doen waar het beter kan.
4. Bespreek onderling elkaars sterktes en zwaktes, maar niet achter iemands rug om.
5. Durf je kwetsbaar op te stellen.
6. Organiseer en participeer in informeel contact.
7. Doe niet aan taboes maar koester juist een 'open mind'.
8. Gebruik hiërarchie voorzichtig.
9. Reflecteer en verbeter structureel.
10. Wees een rolmodel door met deze regels te leven.

Bespreek de casus waarover twijfel bestond. Durf je kwetsbaar op te stellen.'

Kortom, er is genoeg input gegeneerd om bij het ontwikkelen van LOGO mee aan de slag te gaan. De feedbackcultuur heeft ook invloed op de ontwikkeling van het digitale portfolio. De volgende themamiddagen zijn op 4 juni, 24 september en 25 november. Deze worden gevuld met een LOGO onderwerp, zie ook de activiteitenagenda van de NVOG.

NTOG-deelredactie Voortplantingsgeneeskunde

dr. Sandra Tanahatoe *voorzitter*

dr. Laura van Loendersloot

dr. Monique Mochtar

dr. Ralph Kurstjens

drs. Anne van Oers



ntog
thema makatern
ESHRE

De waarde van cyclusmonitoring met echografie bij ovulatie-inductie met clomifeencitraat

drs S.C. Braam Jeroen Bosch Ziekenhuis
 dr. N.S. Weiss Amsterdam UMC
 prof. dr. C.B. Lambalk Amsterdam UMC
 drs. T.E. König Amsterdam UMC

prof. dr. B.W.J. Mol Amsterdam UMC
 dr. M. van Wely Amsterdam UMC
 dr. J.P. de Bruin Jeroen Bosch Ziekenhuis

Achtergrond

Anovulatie is een veelvoorkomende oorzaak van subfertiliteit en wordt gediagnosticeerd bij ongeveer 20 tot 25% van alle subfertiele paren.¹ Ongeveer 80% van deze anovulatoire subfertiele vrouwen heeft polycysteus ovariumsyndroom of WHO II anovulatie.² Decennialang was de eerstelijnsbehandeling voor deze vrouwen ovulatie-inductie met clomifeencitraat (CC). Ovulatie-inductie met CC kan leiden tot multifolliculaire groei waardoor de kans op meerlingzwangerschap toeneemt. Meerlingzwangerschappen leiden vaker tot zwangerschapscomplicaties en nadelige neonatale uitkomsten en moeten daarom indien mogelijk worden voorkomen.

Er bestaat geen consensus over de noodzaak om bij behandeling met CC de folliculaire ontwikkeling te volgen door middel van transvaginale echografie.

Het doel van deze studie is de veiligheid en kosteneffectiviteit van het monitoren van CC-behandelcycli zonder versus met transvaginale echo te vergelijken. Ten eerste bestudeerden we folliculaire groei (mono- versus multifolliculaire groei) en het aantal meerlingzwangerschappen die optreden in CC-behandelcycli. Ten tweede hebben we deze uitkomsten toegepast in een beslismodel op basis van effectiviteit, veiligheid en kosten.

Methode

We hebben een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd onder 484 anovulatoire vrouwen die een CC-behandelcyclus ondergingen met echografische monitoring. Van de eerste ovulatoire cyclus verzamelden we data over het aantal dominante follikels en het aantal doorgaande eenling- en meerlingzwangerschappen. Deze data zijn gebruikt in een beslismodel dat twee behandelingsscenario's simuleerde: CC-behandeling zonder echografische monitoring en CC-behandeling met echografische monitoring. In het scenario met echografische monitoring werden alle cycli met multifolliculaire groei geannuleerd om meerlingzwangerschappen te voorkomen. De uitkomsten wat betreft doorgaande zwangerschap, de kosten van de monitoring en de kans op een meerling werden berekend.

Resultaten

Van de 484 vrouwen die een eerste cyclus ondergingen, hadden 393 monofolliculaire groei (81,2%), wat resulteerde in 66 doorgaande eenlingzwangerschappen (16,8%). Er waren 73 vrouwen (15,1%) met een cyclus met twee dominante follikels die resulteerden in 22 doorgaande zwanger-

schappen (30%), waarvan vier doorgaande tweelingzwangerschappen (18,2%). Er waren dertien cycli (2,7%) met drie dominante follikels, waarvan er één werd geannuleerd.

Deze cycli leidden tot drie doorgaande eenlingzwangerschappen (23,1%). Tot slot waren er twee cycli met vier dominante follikels, waarvan één werd geannuleerd. De andere leidde niet tot een zwangerschap. Van drie cycli ontbraken details over het aantal follikels.

In het scenario dat een CC-cyclus niet gemonitord wordt met echografie en geen van de cycli wordt geannuleerd (scenario 1), schatten we het doorgaande zwangerschapspercentage op 19,2% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 16,0 tot 22,9%) met een tweelingpercentage van 6,5%. In dit scenario werden de gemiddelde kosten geschat op €4272,- (95% BI 3418 tot 5127) per levend geboren kind.³

In het scenario dat alle cycli met echografie worden gemonitord met annulering van de cycli met multifolliculaire groei (scenario 2), zouden vier meerlingzwangerschappen voorkomen zijn ten koste van 21 eenlingzwangerschappen. Dit zou het doorgaande zwangerschapspercentage hebben verlaagd tot 13,6% (95% BI 10,9 tot 17,0) en de gemiddelde kosten hebben verhoogd naar €4721,- (95% BI 3976 tot 5466) per levend geboren kind.

Conclusie

Het monitoren van CC-behandelcycli met behulp van echografie waarbij multifolliculaire cycli worden geannuleerd, voorkomt meerlingzwangerschappen, maar leidt tot een lager percentage levend geboren kinderen en mogelijk tot hogere kosten. Onze resultaten suggereren dat, gezien het lage aantal meerlingzwangerschappen, overwogen kan worden om af te zien van het monitoren van CC-cycli met echografie. Als echoscopie toch wordt toegepast om meerlingzwangerschappen te voorkomen, is het logisch alle cycli met meer dan één follikel te annuleren. Hierbij zal moeten worden geaccepteerd dat dit gepaard gaat met lagere zwangerschapspercentages per behandelcyclus.

Referenties

1. Laven, J. S., B. Imani, M. J. Eijkemans and B. C. Fauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 11: 755-767.
2. Balen, A. H. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 1-2: 77-82.
3. Lukassen, H. G., Y. Schonbeck, E. M. Adang, D. D. Braat, G. A. Zielhuis and J. A. Kremer. Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004; 5: 1240-1246.

Verwijderen van gemetastaseerde myeloïde leukemie door Mitotic Catastrophe Signaling Pathway

drs. L.L. Eijkenboom *arts-onderzoeker*
 dr. C.L. Mulder *postdoctoraal onderzoeker*
 dr. B.A. van der Reijden *associate professor*
 dr. N.M. van Mello *gynaecoloog*
 J. van Leersum, MSc *embryoloog in opleiding*

T. Koorenhof-Scheele *researchanalist*
 prof. dr. D.D.M. Braat *gynaecoloog*
 dr. C.C.M. Beerendonk *gynaecoloog*
 dr. R. Peek *senior researcher*

Introductie

De kans op overleving na kanker is de afgelopen decennia toegenomen en als gevolg hiervan is er ook steeds meer aandacht voor de nadelige langetermijneffecten van de oncologische behandeling zoals een verminderde vruchtbaarheid. De fertiliteit van de patiënt kan vóór de vruchtbaarheidsbedreigende kankerbehandeling veilig worden gesteld door het cryopreservieren van eicellen, embryo's of ovariumweefsel. Cryopreservatie van ovariumweefsel heeft als voordeel dat het niet afhankelijk is van de leeftijd, cyclus of de aanwezigheid van een partner. Na genezing kan het ovariumweefsel middels autotransplantatie teruggeplaatst worden, waarna de ovariële activiteit herstelt en een spontane of ART-geassisteerde zwangerschap mogelijk is.

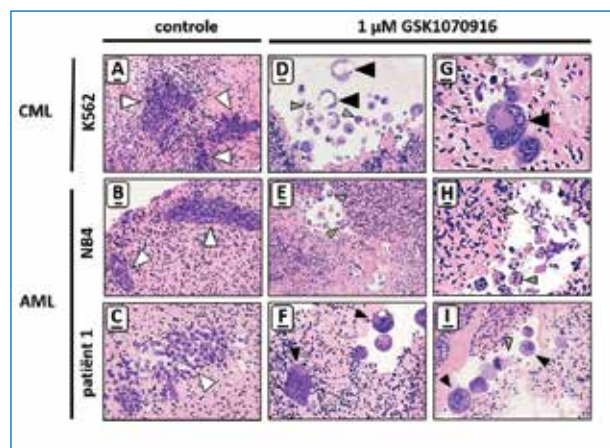
Autotransplantatie van het ovariumweefsel is echter niet zonder risico aangezien er maligne cellen in het transplantaat aanwezig kunnen zijn die tot re-introductie van de kanker kunnen leiden. Technieken om deze cellen te detecteren maken het weefsel fragment onbruikbaar voor autotransplantatie, terwijl de resterende fragmenten die uiteindelijk terug geplaatst gaan worden nog steeds maligne cellen kunnen bevatten. Om autotransplantatie veiliger te maken zou het ovariumweefsel voorafgaand aan terugplaatsing behandeld kunnen worden met een inhibitor om eventueel aanwezige maligne cellen selectief te verwijderen. Recent hebben wij aangetoond dat volledige eliminatie van rhabdomyosarcoom metastases in ovariumweefselfragmenten mogelijk is door een *ex vivo* behandeling met Verteporfin.¹ In de huidige studie tonen we aan dat GSK1070916, een Aurora B en C kinase (AURKB/C) inhibitor, metastases van acute myeloïde leukemie (AML) en chronische myeloïde leukemie (CML) kan verwijderen uit ovariumweefsel.²

Methode

Voor de experimenten werd gebruik gemaakt van ovariumweefsel van transgender mannen die een ovariëctomie ondergaan tijdens hun geslachtsbevestigende operatie. Om een tumormodel te verkrijgen die vergelijkbaar is met de *in vivo* situatie worden ovariumcortexfragmenten geïnjecteerd met tumorcellen van AML- of CML-cellijnen of met primaire cellen van AML-patiënten.³ Deze cellen leiden na enkele dagen groei tot micrometastases in het weefsel. Fragmenten met deze experimenteel geïntroduceerde metastases worden vervolgens 24 uur *ex vivo* behandeld met 1 μ M GSK1070916 om de tumorcellen te verwijderen door de Mitotic Cata-

strophe Signaling Pathway te activeren. Na de behandeling worden de fragmenten nog zes dagen doorgeweekt zodat eventuele resterende leukemie cellen de kans krijgen om histologisch detecteerbare nieuwe metastases te vormen. Om eventuele schade door de behandeling aan het ovariumweefsel zelf vast te stellen, maken we gebruik van vier verschillende assay's: histologie van de follikels; een glucose uptake assay om de vitaliteit van het weefsel te meten; een Neutral Red uptake assay om de overleving van follikels in kaart te brengen en een *in vitro* groei-assay om de groei capaciteit van primordiale follikels te testen na behandeling.

Figuur 1. AML- en CML-metastases in ovariumcortex na behandeling met GSK1070916



Hematoxyline-eosinekleuring toont aan dat AML-metastases (KG-1a, NB4, NOMO-1 en primaire cellen van vier patiënten) en CML-metastases (JURL-MK en K562) ruim aanwezig zijn in het controlefragment (panel A-C, de witte pijlpunten wijzen naar metastases; zie Eijkenboom et al., (2021)² voor de resultaten van alle cellijnen en patiënten). Na een 24-uurs behandeling met 1 μ M GSK1070916 konden er geen metastases meer gedetecteerd worden in ovariumweefsel. Syncytia met soms vacuolen (panel D-I, zwarte pijlpunten wijzen naar syncytia) waren aanwezig na behandeling bij alle cellijnen en bij alle primaire cellen. Bij alle cellijnen en primaire cellen waren celresten aanwezig als gevolg van apoptose (grijze pijlpunten) waarbij NB4 en NOMO-1 vrijwel alleen maar celresten lieten zien (panel H). De schaalbalk in panel A-F en I is 20 μ m en in panel G en H 10 μ m.

Resultaten

Een 24 uur *ex vivo* behandeling met de AURKB/C inhibitor van ovariumweefselfragmenten met AML- of CML-tumorfoci liet de vorming van multinucleaire cellen (syncytia) en uitgebreide apoptose van de maligne cellen zien (figuur 1). De morfologie en vitaliteit van het ovariumweefsel en de follikels werden niet aangetast door de behandeling. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen ovariumcortexfragmenten behandeld met de AURKB/C inhibitor en de controle met betrekking tot het percentage beschadigde follikels, folliculaire overleving, de glucose-opname van het ovariumweefsel of de *in vitro* groei van primordiale follikels.

Discussie

Het verwijderen van AML- en CML-metastasen uit ovariumcortex fragmenten is mogelijk door het activeren van het Mitotic Catastrophe Signaling Pathway middels inhibitie van AURKB/C wat leidt tot vorming van syncytia en uiteindelijk tot apoptose van de leukemie cellen.⁴ De integriteit van het ovariumweefsel en de follikels wordt na *ex vivo* behandeling niet aangetast wat uitermate belangrijk is voor optimale

zwangerschapskansen na autotransplantatie van het behandelde weefsel. Deze *ex vivo* behandeling met AURKB/C inhibitor GSK1070916 kan dus bijdragen aan een veiliger herstel van vruchtbaarheid bij myeloïde-leukemiepatiënten die een risico hebben op ovariële metastasering.

Referenties

1. Mulder, C.L., et al., *Enhancing the safety of ovarian cortex autotransplantation: cancer cells are purged completely from human ovarian tissue fragments by pharmacological inhibition of YAP/TAZ oncoproteins*. Hum Reprod, 2019. 34(3): p. 506-518.
2. Eijkenboom, L., et al., *Purging human ovarian cortex of contaminating leukaemic cells by targeting the mitotic catastrophe signalling pathway*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021 (in press).
3. Peek, R., et al., *A preliminary study on a new model system to evaluate tumour-detection and tumour-purging protocols in ovarian cortex tissue intended for fertility preservation*. Hum Reprod, 2015. 30(4): p. 870-6.
4. Zekri, A., et al., *Inhibitor of Aurora Kinase B Induces Differentially Cell Death and Polyploidy via DNA Damage Response Pathways in Neurological Malignancy: Shedding New Light on the Challenge of Resistance to AZD1152-HQPA*. Mol Neurobiol, 2016. 53(3): p. 1808-1823.

Triple M Trial

Effect voorbehandeling met mifepriston als behandeling van een niet-vitale graviditeit

drs. C.C. Hamel, dr. S.F.P.J. Coppus, dr. J. van den Berg, drs. E. Hink, drs. J.A.H. van Seeters, dr. P.J.M. van Kesteren, drs. A.E.R. Meri n, drs. B. Torrenga, dr. R van de Laar, drs. J.A. Terwisscha van Scheltinga, dr. I.P.M. Gaugler-Senden, dr. G.C.M. Graziosi, dr. M.M.E. van Rumste, dr. E. Nelissen, prof. dr. F.P.H.A. Vandenbussche, dr. M.P.L.M. Sniijders

Intro

Een niet-vitale graviditeit is de meest voorkomende complicatie tijdens de vroege zwangerschap, met een gerapporteerde incidentie die varieert van 10 tot 28% wereldwijd. Medicamenteuze behandeling wordt steeds vaker toegepast en vindt over het algemeen plaats middels misoprostol, een prostaglandine E1 analoog. Succespercentages van behandeling met misoprostol wisselen, afhankelijk van of eerst een expectatief beleid wordt gevolgd, van 54,0% tot 88,5%.^{1,2} Van behandeling met mifepriston gevolgd door misoprostol is aangetoond dat deze superieur is aan alleen misoprostol voor de beëindiging van vitale zwangerschappen in het eerste trimester, en voor het inleiden van de baring bij een intra-uteriene vruchtdood in het tweede of derde trimester. Zowel een retrospectief onderzoek als de pilotstudie van de Triple M Trial, verricht door onze onderzoeksgroep, toonden aan dat voorbehandeling met mifepriston een positief effect op het succespercentage van medicamenteuze behandeling bij een niet-vitale graviditeit had.³ Om dit effect onomstotelijk vast te kunnen stellen richtten wij de Triple M Studie.

Doel

De Triple M Studie was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde multicenterstudie, uitgevoerd in zeventien ziekenhuizen in Nederland. Het doel was om te onderzoeken of de toevoeging van mifepriston, als voorbehandeling v or misoprostol bij een niet-vitale graviditeit, vaker leidt tot een complete miskraam vergeleken met behandeling met enkel misoprostol.

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestond uit vrouwen met een niet-vitale graviditeit tussen zes en veertien weken amenorroeduur, bij wie minstens een week een expectatief beleid was gevoerd. Exclusiecriteria waren onder andere onmogelijkheid tot adequate counseling, hemodynamische instabiliteit, tekenen van infectie, contra-indicaties voor het gebruik van mifepriston of misoprostol, een bekende stollingsstoornis of een incomplete miskraam.

Methode

Vrouwen die in aanmerking kwamen voor deelname werden gerandomiseerd tussen orale voorbehandeling met mifepriston 600 mg (interventiegroep) of een placebo (placebogroep). Deze medicatie werd gevolgd door twee doses misoprostol 400  g oraal op dag drie en zo nodig wederom op

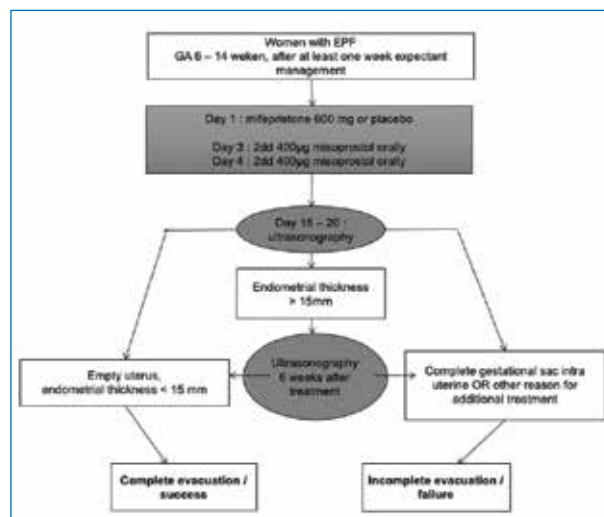
dag vier. Alle betrokkenen waren geblindeerd voor welke behandeling men toegewezen kreeg. Hierna werd na vijftien tot twintig dagen een echografie uitgevoerd en, indien nodig, werd dit vier weken later herhaald om een succesvolle behandeling te beoordelen, wat was gedefinieerd als afwezigheid van een vruchtzak en een endometriumdikte <15 mm (figuur 1).

Resultaten

De patiënten werden tussen 27 juni 2018 en 8 januari 2020 geïncludeerd. De resultaten van de geplande interim-analyse bij 50% van de inclusies, leidden tot het vroegtijdig beëindigen van de studie vanwege zeer significante resultaten. Dit werd geadviseerd door de Data Safety Monitoring Board van de Triple M Studie, er waren geen zorgen omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers. In totaal werden 351 patiënten geïncludeerd, waarvan er 344 (172 in beide studiearmen) in de intention-to-treat-analyse werden opgenomen. De basale kenmerken van de onderzoekspopulatie waren vergelijkbaar tussen beide groepen.

Een complete miskraam werd gevonden bij 136 van de 172 patiënten (79,1%) van de interventiegroep en bij 101 van de 172 patiënten (58,7%) in de placebogroep ($p < 0,0001$). Na het eerste follow-upbezoek na twee weken hadden 107 van de 172 patiënten in de interventiegroep (62,2%) al een volledige miskraam versus 78 van de 172 patiënten (45,3%) in de placebogroep ($p = 0,001$).

Figuur 1. inclusie en follow-up



Curetages werden significant minder vaak uitgevoerd in de interventiegroep (19/172 patiënten ofwel 11,0%) dan in de placebogroep (51/172 patiënten ofwel 29,7%), ($p < 0,0001$). Een aanvullende kuur met misoprostol bij de eerste follow-up werd gekozen door 14 (8,1%) patiënten en dit leidde alsnog tot een complete miskraam.

Er werden significant meer ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) geregistreerd in de placebogroep (63 versus 34, $p = 0,003$). Middels een dagboekje meldden 53/133 patiënten van de interventiegroep geen bijwerkingen (39,8%), wat significant minder was dan bij de 72/137 patiënten van de placebogroep (57,9%; $p = 0,024$). Het gemiddeld aantal bijwerkingen per patiënt verschilde niet significant tussen beide groepen.

Conclusie

Voorbehandeling met mifepriston voorafgaand aan misoprostol bij een niet-vitale graviditeit leidt vaker tot een complete miskraam vergeleken met behandeling met enkel misoprostol. Tevens wordt er minder vaak een curettage verricht, en zijn er minder ernstige ongewenste voorvallen na voorbehandeling met mifepriston.

Referenties

1. Graziosi GCM, Mol BWJ, Reuwer PJH, A. D, Bruinse HW. *Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial*. Hum Reprod [Internet]. 2004 Jun 3;19(8):1894-9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/deh344>
2. J.S. B, V. K, L. R, J. M. *A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage*. Hum Reprod [Internet]. 2004;19(2):266-71. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/>
3. Van Den Berg J, Gordon BBM, Snijders MPML, Vandenbussche FPFA, Coppus SFPJ. *The added value of mifepristone to non-surgical treatment regimens for uterine evacuation in case of early pregnancy failure: A systematic review of the literature*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;195:18-26.

Samenvatting

Wij verrichten een multicentrische, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde RCT in zeventien Nederlandse ziekenhuizen. Hierbij werden vrouwen met een niet-vitale graviditeit tussen zes en veertien weken amenorroeduur gerandomiseerd tussen voorbehandeling met mifepriston of placebo, beide gevolgd door behandeling met misoprostol. Vanwege zeer significante resultaten bij de geplande interim-analyse na 50% van de beoogde inclusies werd de studie vroegtijdig beëindigd, zonder zorgen omtrent de veiligheid van onderzoeksdeelnemers.

Er werden significant meer succesvolle behandelingen en significant minder curettages en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) gezien in de interventiegroep vergeleken met de placebogroep, die enkel behandeld werd middels misoprostol. Wel werd er vaker minstens één bijwerking gemeld door deelnemers in de interventiegroep.

Trefwoorden

Mifepriston, misoprostol, niet-vitale graviditeit, miskraam

Contact

Lotte Hamel, lotte.hamel@radboudumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De Triple M Studie (NTR 6366) was een onderzoekergeïnitieerde studie, waarvoor subsidie werd ontvangen van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars (projectnummer 3080 B15-191). De sponsor had geen rol in ontwikkeling van de studie opzet, datacollectie, analyse en interpretatie van de data.

Incidentie endometriumcarcinoom bij vrouwen met endometriose of adenomyose

dr. Marjolein Hermens, dr. Anne M van Altna, drs. Iris Velthuis, Bsc. Danielle CM van de Laar, dr. Johan Bulten, dr. Huib AAM van Vliet, dr. Albert G Siebers, dr. Ruud LM Bekkers

Introductie

Endometriose en adenomyose zijn veel voorkomende aandoeningen.¹ Beide delen eigenschappen met maligniteiten zoals de mogelijkheid tot weefselinvasie, verhoogde proliferatie, inductie van angiogenese en de mogelijkheid om apoptose te voorkomen. Eerdere studies laten zien dat endometriose geassocieerd is met ovariumcarcinomen.^{2,3} Mogelijk zijn zowel endometriose als adenomyose geassocieerd met endometriumcarcinomen maar hierover bestaat discrepantie in de literatuur.^{4,5} Bovendien includeren de meeste studies vrouwen met een klinische diagnose, terwijl de histologische diagnose nog steeds gezien wordt als de gouden standaard voor diagnose.⁶ In deze studie onderzoeken wij daarom de associatie tussen histologisch bewezen endometriose en/of adenomyose en endometriumcarcinoom.

Methode

We includeerden 129.862 vrouwen met histologisch bewezen endometriose/adenomyose vanuit het Nederlandse Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) tussen 1990 en 2015. Als controlegroep selecteerden we 132.700 vrouwen met een benigne dermale naevus (leeftijd en kalenderjaar gematched). Van beide groepen verzamelden we alle histologische verslagen over endometriumcarcinomen tussen januari 1990 en juli 2017. Vrouwen werden gecensureerd na de diagnose endometriumcarcinoom, een hysterectomie, een obductie of bij einde van de studie. Volgens hebben we de crude en age-adjusted odds ratios voor endometriumcarcinomen berekend. Daarbij verrichtten we een subgroepanalyse met alle vrouwen met meer dan één jaar follow-up. Vrouwen met endometriose of adenomyose werden eerst als één groep geanalyseerd en in een tweede analyse werden deze groepen gescheiden geanalyseerd. Vrouwen met zowel endometriose als adenomyose werden daarbij in beide groepen meegenomen.

Resultaten

In totaal waren er 1.827 (1,4%) vrouwen met een endometriumcarcinoom in de endometriose/adenomyosegroep en 771 (0,6%) vrouwen met een endometriumcarcinoom in de naevusgroep. De age-adjusted OR voor endometriumcarcinoom was 2,58 (95% BI 2,37-2,81). De analyse met endometriose en adenomyose gesplitst resulteerde niet in significant andere OR's. Het excluseren van het eerste jaar follow-up resulteerde in een age-adjusted OR van 0,76 (95% BI 0,63-0,92). Dit suggereert dat endometriumcarcinomen vooral tegelijkertijd met endometriose/adenomyose werden gevonden. Daarnaast bleek dat bij circa 20% van de endometriumcarcino-

men het carcinoom pas werd gediagnosticeerd ten tijde van de hysterectomie. Van deze groep vrouwen had bij 35% geen voorafgaande weefselafname plaatsgevonden.

Conclusie

Deze studie toont een verhoogde endometriumcarcinoomincidentie aan bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose en adenomyose. De endometriumcarcinomen werden met name gevonden tegelijkertijd met endometriose/adenomyose ten tijde van de hysterectomie. Mogelijk zijn dit vrouwen met meer uitgebreidere endometriose/adenomyose of vrouwen met een slechtere respons op hormonale therapie. Toekomstige studies zouden zich moeten focussen op het identificeren van vrouwen met endometriose of adenomyose met een verhoogd risico op het krijgen van een maligniteit.

Klinische betekenis

Vrouwen met endometriose en/of adenomyose hebben naast een verhoogd risico op ovariumcarcinomen ook een verhoogd risico op het krijgen van een endometriumcarcinoom. De carcinomen worden vaak tegelijkertijd gevonden met de histologische diagnose endometriose/adenomyose. Een betrouwbaar risicoprofiel om vrouwen met risico op kanker te identificeren ontbreekt nog. Daarom zouden behandelaren van vrouwen met endometriose/adenomyose zich bewust moeten zijn van dit mogelijke risico en laagdrempelig endometriumdiagnostiek moeten overwegen.

Referenties

1. Adamson, G.D., S.H. Kennedy, and L. Hummelshoj, *Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation*. Journal of Endometriosis, 2010. 2(1): p. 3-6.
2. Hermens, M., et al., *Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis: the ENOCA population-based cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2020. 223(1): p. 107.e1-107.e11.
3. Pearce, C.L., et al., *Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies*. Lancet Oncol, 2012. 13(4): p. 385-94.
4. Raffone, A., et al., *Prevalence of adenomyosis in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2020.
5. Kvaskoff, M., et al., *Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2020.
6. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. 29(3): p. 400-12.

PAPA-studie

Verbeterd intra-uteriene applicatie van hyaluronzuur zwangerschapsuitkomsten?

dr. A.B. Hooker afd. verloskunde/gynaecologie Zaans Medisch centrum, Zaandam; afd. verloskunde/gynaecologie, Amsterdam UMC

dr. R. A. de Leeuw afd. verloskunde/gynaecologie, Amsterdam UMC

prof. dr. J. W. R. Twisk Department of Epidemiology and Data Science, Amsterdam UMC

prof. dr. Hans A. M. Brölmann afd. verloskunde/gynaecologie, Amsterdam UMC

prof. dr. J Huirne afd. verloskunde/gynaecologie, Research institute Reproduction and Development, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Achtergrond

De Prevention of Adhesion Post Abortion (PAPA)-studie, een multicenter gerandomiseerde studie werd tussen 2011 en 2015 in acht Nederlandse centra uitgevoerd. Vrouwen met tenminste één curettage in de voorgeschiedenis, die gepland waren voor een curettage vanwege een miskraam, werden gerandomiseerd voor een curettage alleen of curettage met intra-uteriene applicatie van auto-crosslink hyaluronzuur (ACP), Hyalobarrier Gel Endo®.¹ Er werd na acht-twaalf weken een diagnostische hysteroscopie verricht om het cavum te evalueren en indien er intra-uteriene adhesies (IUA's) aanwezig waren, werden deze verwijderd. De applicatie van ACP-gel gaf een significante reductie van IUA's, 13% versus 30,6%, RR 0,43 (95% BI 0,22-0,83) en een significante reductie van de ernst van de IUA's.¹

Na twaalf maanden was 63,0% van de deelnemers in de interventiegroep zwanger versus 57,1% in de controlegroep, OR 1,28 (95% BI 0,65-2,50), en werden in respectievelijk 31,5% versus 27,1% een levend kind geboren, OR 1,23 (95% BI 0,60-2,54).²

Methoden

De deelnemers (n=139) zijn opnieuw benaderd via vragenlijsten met vragen over kinderwens, conceptie en uitkomst.

Zwangerschap was gecategoriseerd als een miskraam, EUG, zwangerschapsafbreking, doorgaande zwangerschap (positieve hartslag bij twaalf weken) of levend geboren kind. De analyse werd verricht volgens het intention-to-treat-principe met behulp van een logistische regressieanalyse gecorrigeerd voor leeftijd. Aanvullend werden alleen vrouwen met kinderwens geanalyseerd.

Resultaten

In totaal reageerden 131 (94,2%) deelnemers, 93,1% (67/72) in de interventiegroep en 95,5% (64/67) in de controlegroep.³ De gemiddelde follow-up was respectievelijk 40,6 (SD 2,7) en 39,2 (SD 3,6) maanden. De basiskarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen.

In de interventiegroep werd 77,6% van de vrouwen zwanger versus 92,2% in de controlegroep, OR 0,29 (95% BI 0,10-0,86). Miskramen werden in respectievelijk 20,9% versus 37,5% vastgesteld, OR 0,44 (95% BI 0,18-0,90). Er waren geen significante verschillen wat betreft doorgaande zwangerschappen en levend geboren (tabel 1). Wanneer alleen vrouwen met een kinderwens werden geïncludeerd, werd 98,1% van de vrouwen in de interventiegroep zwanger versus 98,3% in de controlegroep, OR 0,88 (95% BI 0,05-14,45). Een levend kind werd in respectievelijk 86,8% en

Tabel 1. Zwangerschapsuitkomsten tot 42 maanden na randomisatie

	Interventie groep (n=67)	Controle groep (n=64)	OR (95% BI)	gecOR (95% BI)
Zwanger	52/67 (77,6%)	59/64 (92,2%)	0,29 (0,10 - 0,86)	0,30 (0,10 - 0,90)
Miskraam	14/67 (20,9%)	24/64 (37,5%)	0,44 (0,18 - 0,90)	0,41 (0,18 - 0,90)
Doorgaande zwangerschap#	50/67 (74,6%)	43/64 (67,2%)	1,33 (0,63 - 2,82)	1,50 (0,69 - 3,24)
Levend geboren	46/67 (68,7%)	42/64 (65,6%)	1,15 (0,55 - 2,38)	1,32 (0,62 - 2,80)
Vrouwen met kinderwens				
	Interventie groep (n=53)	Controle groep (n=60)	OR (95% BI)	gecOR (95% BI)
Zwanger	52/53 (98,1%)	59/60 (98,3%)	0,88 (0,05 - 14,45)	0,49 (0,02 - 11,22)
Miskraam	14/53 (26,4%)	24/60 (40,0%)	0,54 (0,24 - 1,20)	0,48 (0,21 - 1,09)
Doorgaande zwangerschap#	50/53 (94,3%)	43/60 (71,7%)	4,84 (1,51 - 15,51)	5,82 (1,76 - 19,21)
Levend geboren	46/53 (86,8%)	42/60 (70,0%)	2,82 (1,07 - 7,42)	3,49 (1,27 - 9,57)

OR: odds ratio, gecOR: odds ratio, gecorrigeerd voor leeftijd.

Doorgaande zwangerschap was gedefinieerd als een positieve hartslag bij twaalf weken amenorroeduur.

70,0% gerapporteerd, OR 2,82 (95% BI 1,07-7,42).³ Er waren significant meer doorgaande zwangerschappen in de interventiegroep (tabel 1). De gemiddelde tijd tot conceptie was respectievelijk 21 versus 27,1, HR 1,20 (95% BI 0,83-1,75) en de gemiddelde tijd tot conceptie leidend tot een levend geboren kind 21,9 versus 36,1 maanden, HR 1,46 (95% BI 0,96-2,23).³

Discussie

Het ontstaan van IUA's is multifactorieel, maar essentieel hierbij is beschadiging van het endometrium, meestal door intra-uteriene chirurgie.⁴ Intra-uteriene applicatie van ACP-gel na een miskraamcurettage leidt tot een significante reductie van het aantal en ernst van IUA's bij vrouwen met tenminste één curettage in de voorgeschiedenis.¹ Na een follow-up van veertig maanden zagen we significant meer zwangerschappen en significant meer miskramen in de controlegroep. Bij vrouwen met een kindervens was er geen verschil in de percentage zwangerschappen maar wel significant meer doorgaande zwangerschappen en levend geboren in de interventiegroep.

De studie grootte van de PAPA-studie was berekend op de prevalentie van IUA's en niet op zwangerschapsuitkomsten. Tevens werden bij second look hysteroscopie in beide groepen adhesies verwijderd, waardoor het potentiële negatieve effect op de zwangerschapsuitkomsten minder goed kan worden beoordeeld. Op basis van deze studie kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken, het effect van ACP-gel op fertiliteit en zwangerschapsuitkomsten blijft nog onbeantwoord. Applicatie van ACP-gel na een miskraamcurettage moet worden overwogen bij hoogrisicopatiënten gezien het bewezen effect op het ontstaan van IUA's en mogelijke positieve effect op de zwangerschapsuitkomsten. Maar de beste preventie van IUA's en gerelateerde effecten op zwangerschapsuitkomsten is natuurlijk de preventie van de curettage zelf.

Referenties

1. Hooker AB, de Leeuw R, van de Ven PM, et al. *Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial.* Fertil Steril 2017;107(5):1223-1231.
2. Hooker AB, de Leeuw RA, van de Ven PM et al. *Reproductive performance after the application of hyaluronic acid gel after dilation and curettage in women who have experienced at least one previous curettage: long-term results of a multicenter prospective randomized trial.* Fertil Steril 2018;110:1231-1238.
3. Hooker AB, de Leeuw RA, Twisk JWR, et al. *Pregnancy and neonatal outcomes 42 months after application of hyaluronic acid gel following dilation and curettage for miscarriage in women who have experienced at least one previous curettage: follow-up of a randomized controlled trial.* Fertil Steril 2020;114(3):601-609.
4. Schenker JG, Margalioth EJ. *Intrauterine adhesions: an updated appraisal.* Fertil Steril 1982;37:593-610.

Interactieve informatievoorziening tijdens IVF/ICSI-behandeling

drs. Manouk Keijsers ETZ, Tilburg

dr. Thomas Timmers Interactive Studios, Rosmalen; Radboudumc, Nijmegen

dr. Jesper Smeenk ETZ, Tilburg

Inleiding

Een IVF (in vitro fertilisatie) of ICSI (intracytoplasmatische sperma-injectie) behandeling bestaat uit verschillende stadia en bevat veel medisch inhoudelijke informatie. Verschillende onderwerpen komen tijdens het traject aan bod, waaronder de fysiologie van de normale menstruatiecyclus, de beïnvloeding hiervan met hormoonmedicatie, gebruik en (bij)werking van deze hormonen en de kansen en risico's van de behandeling. Deze informatie wordt voor het eerst besproken tijdens het IVF/ICSI-intakegesprek.

Patiënten die een IVF/ICSI-traject ondergaan ervaren een gebrek aan kennis. Dit maakt patiënten (onnodig) gespannen, minder tevreden en ook minder compliant met de behandeling.¹⁻³ Het routinematig aanbieden van begrijpelijke en gestructureerde informatie over met name het praktische aspect van de behandeling zou een oplossing kunnen zijn.^{1,3-5} Eerder onderzoek laat de effectiviteit hiervan zien op verschillende resultaten, variërend van kennis en tevredenheid, tot therapietrouw en kwaliteit van leven.⁶

Om deze reden is een applicatie (app) ontwikkeld die patiënten die een IVF/ICSI-traject ingaan op een interactieve manier van informatie voorziet. We verwachten dat patiënten die hier gebruik van maken meer tevreden zijn over de aangeboden informatie en een hoger niveau van kennis krijgen over het behandeltraject, waardoor de zelfredzaamheid toeneemt en de zorgconsumptie daalt. Uiteindelijk

hopen we dat ze ook meer tevreden zijn over de kwaliteit van de aangeboden zorg.

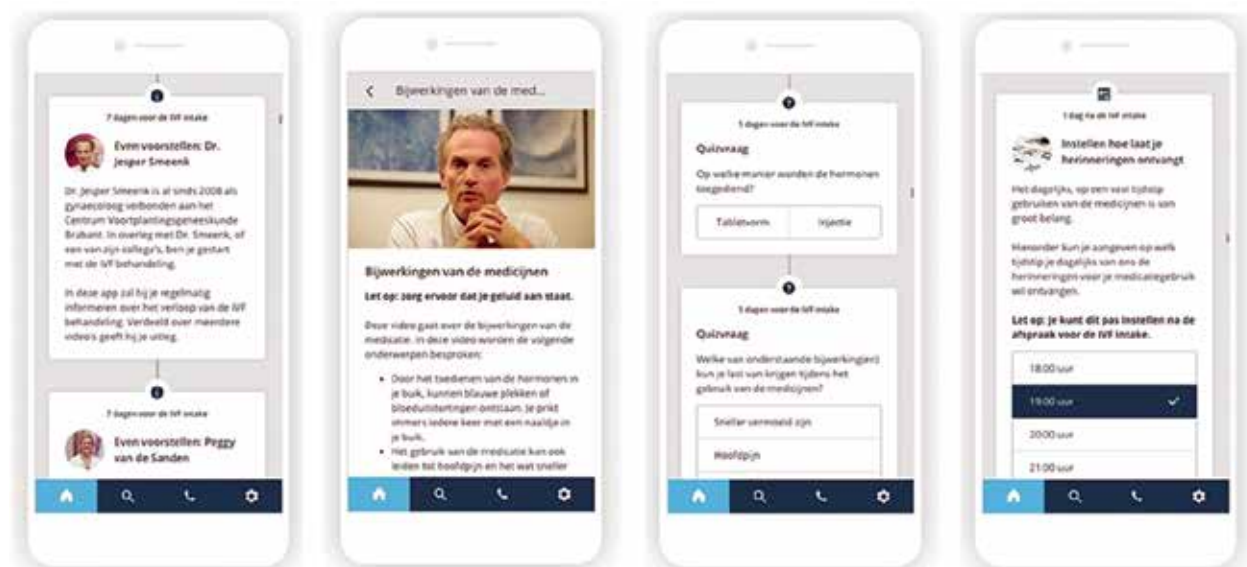
Methode

Om de werking van de app te toetsen is een single center randomized controlled trial uitgevoerd waarbij gebruik wordt gemaakt van een controlegroep en een app-groep. De app-groep krijgt een week voorafgaand aan het IVF/ICSI-intakegesprek toegang tot de informatieve en persoonlijke app. Hierin worden informatieve filmpjes en quizvragen aangeboden die aansluiten bij de fase van de behandeling waarin de patiënt zich bevindt. Ook kunnen patiënten instellen op welk tijdstip ze een reminder willen voor de hormooninjecties die ze moeten zetten (figuur 1). Elke patiënt ontvangt vier vragenlijsten. Hierin worden patiëntkenmerken, tevredenheid over de aangeboden informatie, relatief kennisniveau, zelfredzaamheid en zorgconsumptie gemeten. In de laatste vragenlijst wordt de tevredenheid van de aangeboden zorg over het gehele traject gemeten middels de gevalideerde quality of care from patients perspective (QPP-IVF) vragenlijst.

Resultaten

In de periode van april-augustus 2018 zijn er 54 patiënten geïncludeerd, waarvan 25 in de controlegroep en 29 in de app-groep. In de controlegroep hebben 20 patiënten het

Figuur 1. App voor patiënten die een IVF/ICSI-traject ingaan



hele traject doorlopen en in de app-groep zijn dit er 28. Dit verschil komt door het niet volledig invullen van de vragenlijsten of door overstimulatie (ovariëlehyperstimulatiesyndroom, OHSS). Er waren tussen beide groepen geen significante verschillen in patiëntkenmerken of op baselineniveau.

De patiënten in de app-groep zijn twee dagen na de IVF/ICSI-intake significant meer tevreden over de aangeboden informatie dan patiënten in de controlegroep (respectievelijk 8,43 (SD 1,03), 7,70 (SD 0,66), $p=0,004$). Vijf dagen na de eicelpunctie is het niveau van tevredenheid gelijk tussen beide groepen (app-groep 8,14 (SD 1,04), controlegroep 8,06 (SD 1,44), $p=0,862$).

Twee dagen na de IVF/ICSI-intake is het relatieve kennisniveau in de app-groep significant hoger dan in de controlegroep (respectievelijk 27,29 (SD 2,94), 23,05 (SD 2,76), $p<0,001$). Dit verschil is vijf dagen na de eicelpunctie niet meer significant verschillend (app-groep 27,60 (SD 3,48), controlegroep 27,13 (SD 4,01), $p=0,707$).

Daarnaast nemen patiënten in de app-groep minder vaak contact op met het ziekenhuis dan patiënten in de controlegroep (respectievelijk 0,44 contacten per patiënt (SD 0,85) ten opzichte van 0,84 contacten (SD 0,68), $p=0,09$). Er was geen significant verschil tussen de twee groepen ten aanzien van de tevredenheid van de aangeboden zorg over het gehele traject (app-groep 51,65 (SD 12,73), controlegroep 48,59 (SD 9,55), $p=0,41$).

De app werd gemiddeld 57 keer per patiënt gebruikt. De informatie met instructies over de IVF/ICSI-cyclus, hormooninjecties, bijwerkingen en eicelpunctie werden het meest geconsulteerd. Daarnaast werden er 26 video's aangeboden aan elke patiënt die in totaal 618 keer werden bekeken. Video's met informatie over de IVF/ICSI-cyclus, bijwerkingen, eicelpunctie en embryoterugplaatsing werden het meest bekeken.

Conclusie

Ons onderzoek toont aan dat het gebruik van een app om patiënten tijdig van informatie te voorzien zorgt voor een toename in tevredenheid in vergelijking met de standaard patiëntvoorlichting. Verder leidt het tot een hoger kennisniveau over de stappen en procedures die gaan plaatsvinden tijdens de IVF/ICSI-behandeling. De gebruikstatistieken van de app geven duidelijk de informatiebehoeften van de patiënten weer en hun bereidheid om een eHealth-app te gebruiken als onderdeel van hun behandeling.

Referenties

1. Redshaw, M. et al. *A qualitative study of the experience of treatment for infertility among women who successfully became pregnant*. Hum. Reprod. 2007;22(1):295-304.
2. Huisman, D. et al. *Understanding the burden of ovarian stimulation: fertility expert and patient perceptions*. Reprod Biomed Online. 2009;19.
3. Ahmadizadeh, S. et al. *The role of information therapy in reducing anxiety in patients undergoing in vitro fertilisation treatment*. Health Info Libr J. 2017;34(1):86-91.
4. Redshaw, et al. *A qualitative study of the experience of treatment for infertility among women who successfully became pregnant*. Hum. Reprod. 2007;22(1):295-304.
5. Rothwell, E. et al. *Patient perspectives and experiences with in vitro fertilization and genetic testing options*. Ther Adv Reprod Health. 2020;14:2633494119899942. PMC7254585.
6. Timmers, T., et al., *Educating Patients by Providing Timely Information Using Smartphone and Tablet Apps: Systematic Review*. J Med Internet Res, 2020;22(4):e17342. PMC7186866.

Is ICI in de natuurlijke cyclus even effectief als IUI in de natuurlijke cyclus in de behandeling met donorsperma?

drs. P.A.L. Kop, dr. M. van Wely, dr. A. Nap, dr. A.T. Soufan, dr. A.A. de Melker, prof. dr. B.W.J. Mol, dr. R.E. Bernardus, dr. M. De Brucker, dr. P.M.W. Janssens, dr. J.J.P.M. Pieters, prof. dr. S. Repping, prof. dr. F. van der Veen, dr. M.H. Mochtar

Er zijn twee inseminatietechnieken voor de behandeling met donorsperma: intra-cervicale inseminatie (ICI) en intra-uteriene inseminatie (IUI). Het is onduidelijk welke inseminatietechniek het meest effectief is in de behandeling met donorsperma.

Jaarlijks starten er in Nederland ongeveer duizend vrouwen met een behandeling met donorsperma.¹ Het gebruik van gecryopreserveerd donorsperma is verplicht. De enige richtlijn over de behandeling met donorsperma, opgesteld door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) adviseert zes cycli IUI in de natuurlijke cyclus.² Deze aanbeveling is gebaseerd op twee kleine gerandomiseerde studies waarbij IUI resulteert in meer klinische zwangerschappen in vergelijking met ICI in de natuurlijke cyclus.³ Een grote retrospectieve cohortstudie laat zien dat er geen verschil is tussen het aantal doorgaande zwangerschappen na zes cycli ICI versus zes cycli IUI in de natuurlijke cyclus.¹

Door het gebrek aan bewijskracht hebben we een gerandomiseerde studie opgezet waarbij we de effectiviteit van ICI hebben vergeleken met IUI bij vrouwen die gaan starten met een behandeling met donorsperma.

Methode

We hebben een gerandomiseerde multicenter non-inferiority studie uitgevoerd waarbij vijf centra in Nederland deelnamen en één centrum in België. Inclusies vonden plaats tussen juni 2014 en februari 2019. Alle vrouwen tussen de 18-43 jaar met een indicatie voor een behandeling met donorsperma en een regelmatige ovulatoire cyclus konden worden geïncludeerd.

We behandelden vrouwen tot maximaal zes cycli of totdat een zwangerschap optrad binnen een tijdshorizon van acht maanden. Vrouwen werden gerandomiseerd tussen zes cycli ICI in de natuurlijke cyclus of zes cycli IUI in de natuurlijke cyclus. Onze primaire uitkomstmaat was conceptie leidend tot een levendgeborene. Secundaire uitkomsten waren: klinische zwangerschap, doorgaande zwangerschap, meerlingzwangerschap, miskraam en buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Analyses werden uitgevoerd volgens het intention-to-treat-principe. We berekenden relatieve risico's (RR) en risicoverschillen (RD) met 95% betrouwbaarheidsintervallen. Ook werd er een per protocol analyse uitgevoerd waarbij alleen vrouwen werden geanalyseerd als ze de behandeling hadden ondergaan waarvoor zij gerandomiseerd werden en indien

zij zes behandelingen hadden ondergaan. Tijd tot zwangerschap werd weergegeven in een cumulatieve hazard curve. Om non-inferiority aan te tonen moest de laagste grens van het 95% risicoverschil (RD) minder zijn dan min 12%.

Resultaten

Wij includeerden 421 vrouwen, waarbij 211 vrouwen werden gerandomiseerd voor ICI en 210 vrouwen voor IUI. Vijf vrouwen werden geëxcludeerd omdat zij niet voldeden aan de inclusiecriteria of omdat zij het informed consent introkken. Voor de intention-to-treat-analyse konden 209 vrouwen worden geïncludeerd voor ICI en 207 vrouwen voor IUI. De basiskarakteristieken verschilden niet tussen ICI en IUI, behalve dat er meer nullipara vrouwen waren gerandomiseerd voor IUI. Binnen de tijdshorizon van acht maanden waren er 51 levendgeborenen (24%) na ICI en 81 (39%) levendgeborenen na IUI (RR 0.62, 95% CI: 0.47 tot 0.84). Dit correspondeert met een absoluut risicoverschil van min 15% (95% CI: -24% tot -6,9%) en kruist dus de vooraf gestelde non-inferiority-grens van 12%.

De conceptie ratio leidend tot een levendgeborene na zes cycli was lager na ICI (log rank score 10,64, $p=0,001$). De corresponderende hazard ratio voor conceptie leidend tot levendgeborene was 0.58 (95% CI: 0.41 tot 0.82).

In de per protocol analyse werden 126 vrouwen geanalyseerd na ICI en 140 vrouwen na IUI. Na ICI werden 49 levendgeborenen (39%) gerapporteerd en na IUI 80 levendgeborenen (57%) (RR 0.68, 95% CI: 0.52 tot 0.88).

Conclusie

In deze multicenter, niet-geblindeerde, gerandomiseerde non-inferioritystudie blijkt dat bij vrouwen die starten met een behandeling met donorsperma, ICI inferior is in vergelijking met IUI. Bovendien resulteert ICI in een langere tijd tot conceptie leidend tot een levendgeborene. Daarom is IUI in de natuurlijke cyclus de behandeling van eerste keus in de behandeling met donorsperma.

Referenties

1. Kop, P.A., et al., *Intrauterine insemination or intracervical insemination with cryopreserved donor sperm in the natural cycle: a cohort study*. Human Reproduction, 2015. 30(3): p. 603-7.
2. NICE, *National institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems*. 2013.
3. Kop, P.A., et al., *Intrauterine insemination versus intracervical insemination in donor sperm treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 1: p. CD000317.

Voorlopige jaarcijfers ESHRE PGT Consortium 2018

dr. A. van Montfoort, prof.dr. M. De Rycke, prof.dr. F. Carvalho, dr. C. Rubio, dr. F. Bronet, dr. F. Spinella, dr. V. Goossens

Pre-implantatie genetisch testen (PGT), voorheen pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) genoemd, is een techniek waarmee toekomstige ouders de overerving van een genetische aandoening op hun nageslacht kunnen voorkomen, zonder dat daarvoor een reeds ontstane zwangerschap hoeft te worden afgebroken. Veel voorkomende aandoeningen waarvoor deze techniek wordt toegepast zijn de ziekte van Huntington, erfelijke borstkanker, maar ook bijvoorbeeld chromosomale afwijkingen zoals translocaties.

Koppels dienen, ondanks dat ze normaal fertiel zijn, een IVF-behandeling te ondergaan. Uit de hieruit ontstane embryo's worden tijdens de laboratoriumfase van de IVF-behandeling één of enkele cellen verwijderd. In deze cellen wordt naar de betreffende afwijking gekeken. Alleen embryo's zonder de betreffende mutatie of chromosomale afwijking worden in de baarmoeder geplaatst.

Sinds de eerste PGT-behandeling in 1989 worden er nu jaarlijks meer dan 19.000 PGT-behandelingen uitgevoerd in Europa, waarvan 615 in Nederland.^{1,2} Sinds 1993 wordt deze techniek niet alleen gebruikt voor diagnostiek, maar ook voor screening. Uit studies is gebleken dat 70-90% van de humane IVF-embryo's in tenminste één cel een chromosomale afwijking bevat (aneuploidie). Daaruit is het idee ontstaan dat door IVF-embryo's te screenen op chromosomale afwijkingen, de kans op een doorgaande zwangerschap verbeterd zou kunnen worden. Het bewijs dat deze hypothese inderdaad klopt is, ondanks vele studies, tot op heden echter nog niet geleverd. Deze screeningstechniek wordt in Nederland daarom ook niet toegepast.

De PGT-behandelingen worden ingedeeld in drie typen; PGT-M voor monogene aandoeningen, PGT-SR voor chromosomale afwijkingen (structural rearrangements) en PGT-A voor aneuploidie screening zoals hierboven beschreven. In 1997 is binnen ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) een PGT Consortium opgericht. Dit consortium heeft tot doel minimale standaarden en richtlijnen op te stellen voor PGT-behandelingen, netwerk faciliteiten te creëren en gegevens te verzamelen over de PGT-behandelingen. Sinds de oprichting leveren PGT-centra in Europa gegevens aan over hun PGT-behandelingen. Het consortium schrijft daar jaarlijks een rapport over en presenteert deze gegevens op het jaarlijkse ESHRE-congres. Het doel van deze registratie is om enerzijds de effectiviteit en klinische uitkomsten te evalueren, maar ook om trends in de ontwikkeling van nieuwe technieken te kunnen volgen. Op het congres in 2020 zijn de gegevens van 2018 gepresenteerd.

Resultaten

In 2018 werden 453 PGT-SR, 1264 PGT-M, 1080 PGT-A en 231 gecombineerde PGT-SR of PGT-M met PGT-A analyses gerap-

porteerd. De meest opvallende trend is dat men, met name bij PGT-A, vaker de biopsie pas in het blastocyststadium uitvoert, in plaats van in het klievingsstadium. Dit heeft als voordeel dat er meerdere cellen gebiopteerd kunnen worden en er meer DNA beschikbaar is voor de analyse. Deze verschuiving valt samen met de introductie van zogenaamde 'comprehensive genetic testing'-methoden, waarbij het hele genoom in kaart wordt gebracht door middel van 'whole genome amplification' (WGA). Van alle geanalyseerde embryo's bleek 43% (PGT-M), 28% (PGT-SR), 34% (PGT-A) en 19% (PGT-M/SR + PGT-A) genetisch gezond. In totaal zijn er tot twee jaar na de analyse 2319 embryoplaatsingen gedaan (van zowel verse als ingevroren embryo's), wat leidde tot 871 (38%) klinische zwangerschappen. Van 255 van deze zwangerschappen is de afloop onbekend en 566 resulteerden in de geboorte van tenminste één kind.

Discussie

We merken dat steeds minder gegevens ingevoerd worden in de database. Uit de cijfers van het European IVF monitoring Consortium (EIM) kunnen we afleiden dat er zeker 19.000 PGT-cycli zijn gedaan, echter zijn maar gegevens van 3028 analyses ingevoerd in de PGT-database. Dit heeft met de werklust van het invoeren van de gegevens te maken. Wat ooit begon als een nieuwe techniek die slechts enkele keren per jaar werd uitgevoerd is inmiddels uitgegroeid tot een breed geïmplementeerde techniek. Het op vrijwillige basis invoeren van gedetailleerde gegevens per behandeling is in deze tijd niet meer haalbaar. De vraag is ook of zoveel detail nog wel nodig is. Er wordt dan ook gezocht naar een alternatief om enerzijds toch informatie te krijgen over het aantal behandelingen en de trends, met anderzijds zo min mogelijk inspanningen. Desalniettemin worden de gegevens wel nog als betrouwbaar gezien, omdat ze passen bij de resultaten en de trends van voorgaande jaren.

Betekenis voor de praktijk van de Nederlandse gynaecoloog

Een PGT-behandeling is tegenwoordig een veel uitgevoerde behandeling. Indien koppels de wens hebben om een genetische afwijking in hun familie niet meer door te geven aan de volgende generatie en hiervoor geen zwangerschapsafbreking willen doen, dan is PGT een goed alternatief. In Nederland kan men voor een PGT behandeling terecht in Maas-tricht (MUMC+), Utrecht (UMCU), Amsterdam (Amsterdam UMC, locatie AMC) en Groningen (UMCG).

Referenties

1. Wyns et al. Hum Reprod Open. 2020 Jul 31;2020(3).
2. https://www.pgdnederland.nl/sites/pgd/files/pgd_jaarverslag_2019.pdf

IVF-kweekmedium heeft geen meetbaar effect op DNA-methylatie in de placenta

dr. Callista L. Mulder, Tess M. Wattimury BSc, dr. Aldo Jongejan, Cindy M. de Winter-Korver BSc, Saskia K.M. van Daalen BSc, Robert B. Struijk MSc, Susanne C.M. Borgman BSc, dr. Yvonne Wurth, dr. Dimitri Consten, dr. Jannie van Echten-Arends, dr. Sebastiaan Mastenbroek, dr. John C.M. Dumoulin, prof. dr. Sjoerd Repping, prof. dr. Ans M.M. van Pelt, dr. Aafke P.A. van Montfoort

Sinds de geboorte van Louise Brown in 1978 is het aantal kinderen verwekt door *in vitro* fertilisatie (IVF) sterk gestegen. Het aantal IVF-kinderen wordt geschat op acht miljoen wereldwijd. Hoewel de overgrote meerderheid van de IVF-kinderen gezond is, is uit grote cohortonderzoeken gebleken dat belangrijke maatstaven van algemene gezondheid verschillend zijn tussen IVF-kinderen en kinderen geboren na natuurlijke conceptie.¹⁻³ Zo wordt onder andere een verhoogd risico op vroeggeboorte, perinatale mortaliteit en een laag geboortegewicht gerapporteerd.

Waarom deze kinderen gevoeliger zijn voor deze negatieve uitkomsten is onbekend. Volgens de *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD)-hypothese kan de omgeving tijdens de vroege embryonale ontwikkeling een (negatief) effect hebben op de gezondheid maanden of jaren na de blootstelling.⁴ Omdat het kweken van embryo's een cruciaal onderdeel is van IVF en samenvalt met een aantal belangrijke ontwikkelingsprocessen, wordt gedacht dat de verhoogde gezondheidsrisico's van IVF-kinderen door de kweekomgeving worden geïnitieerd.

Door de opmars van het gebruik van IVF heeft de commercialisatie en productie van verschillende IVF-kweekmedia een vlucht genomen, waardoor fertiliteitsklinieken wereldwijd keuze hebben uit verscheidene media. Hoewel uit diverse studies is gebleken dat keuze van IVF-media en supplementen (zoals extra eiwit) een effect hebben op het geboortegewicht in de mens⁵⁻⁷, zijn er ook studies die geen effect konden aantonen.⁸⁻¹⁰

Het moleculaire mechanisme dat een verschil in geboortegewicht kan verklaren, wordt vaak gezocht in de epigenetica. Dit omvat de regulatie van genexpressie door bijvoorbeeld het plaatsen of verwijderen van methylgroepen op specifieke plekken op het DNA (zogenaamde CpG-sites), waardoor respectievelijk expressie wordt geremd of bevorderd. Bijzondere stukken DNA bevatten parentaal geïmprinte genen, waarvan alleen het vaderlijk of moederlijk allel wordt gemethyleerd, zodat slechts het gen van één allel tot expressie komt. Juiste methylatie van deze genen is uitermate belangrijk voor een normale ontwikkeling en groei van het embryo en de foetus tijdens de zwangerschap. Er is gebleken dat aandoeningen veroorzaakt door een DNA-methylatiefout in parentaal geïmprinte genen meer voorkomen bij IVF-kinderen in vergelijking met kinderen geboren na natuurlijke conceptie.¹⁴⁻¹⁶ Daarnaast was uit muizenstudies al gebleken

dat IVF-kweekmedia een effect hebben op de expressie van geïmprinte genen¹¹⁻¹³, echter dit was nog niet eerder onderzocht voor de mens.

Een gerandomiseerd onderzoek (randomized controlled trial (RCT)) naar het effect van IVF-kweekmedia op de geboren kinderen toonde aan dat het kweken van embryo's in HTF- of G5-medium geassocieerd was met een verschil van 158 gram in geboortegewicht.¹⁷ Als onderdeel van deze RCT werden placentabiopten verzameld (n=43 voor HTF, n=54 voor G5). Placentabiopten van kinderen geboren na natuurlijke conceptie werden ook verzameld (n=69). Wij stelden als hypothese dat de DNA-methylatie van de parentaal geïmprinte genen verschillend zou zijn tussen deze drie groepen. Door een DNA-methylatiesequencingmethode toe te passen waarmee wij specifiek de methylatie van meerdere CpG-sites binnen 34 geïmprinte genen konden meten, hebben wij de gemiddelde methylatie per gen bepaald. We vonden echter geen statistisch significante verschillen in het gemiddelde niveau van DNA-methylatie tussen deze groepen (zie figuur 1 voor enkele voorbeelden). Eerder onderzoek suggereerde dat het gemiddelde niet zou verschillen, maar dat er vaker extreme DNA-methylatiewaarden zouden voorkomen bij IVF-kinderen.¹⁸ Maar ook daarin zagen we geen verschillen op genniveau tussen de drie groepen. Er werden wel vaker extreme waarden op CpG-niveau gezien in de IVF-groepen ten opzichte van de natuurlijke conceptiegroep. De klinische relevantie van extreme waarden op enkele losse CpG-sites is nog onbekend.

Deze data suggereert dat andere nog niet onderzochte mechanismen ten grondslag moeten liggen aan het verschil in geboortegewicht. Vanwege het belang van de gezondheid van het groeiende aantal IVF-kinderen is verder onderzoek naar de gezondheidsrisico's van deze kinderen en de achterliggende mechanismen spoedig nodig.

Wat betekent dit voor de klinische praktijk voor de Nederlandse gynaecoloog?

Door de opmars van IVF zijn er veel verschillende media op de markt gekomen, elk met zijn eigen (geheime) recept. Er is gebleken dat de keuze van het IVF-medium effect heeft op het geboortegewicht, een belangrijke maatstaf voor de levenslange gezondheid van een pasgeborene in het algemeen. Een populaire opvatting is dat dit verschil veroorzaakt wordt door een verandering in DNA-methylatie van parentaal geïmprinte genen, een hypothese die wij echter niet konden bevestigen. Gezien de belangrijke rol van deze genen in de

ontwikkeling van het kind is onze bevinding een geruststelling voor arts en patiënt. Toch is het belangrijk om gezondheidsrisico's van IVF-kinderen te blijven volgen en de mechanismen erachter te ontrafelen, zodat IVF-media in de toekomst verder verbeterd kunnen worden. Het opzetten en meedoen aan grootschalige RCT's waarbij er biologische samples verzameld worden is hierbij van belang.

Referenties

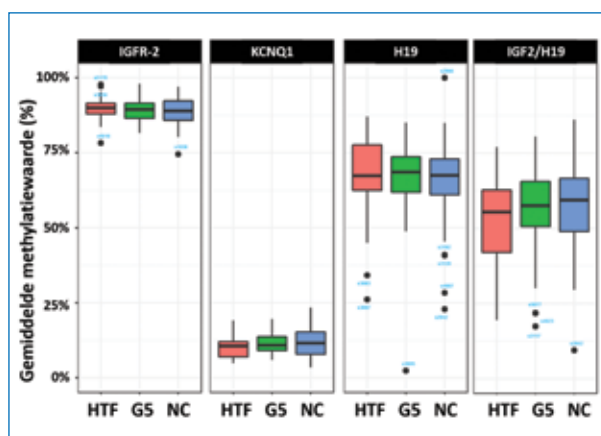
1. Helmerhorst *et al.* *BMJ* 328, 261 (2004)
2. Jackson *et al.* *Obs. Gynecol* 103, 551-563 (2004)
3. Davies *et al.* *N Engl J Med* 366, 1803-1813 (2012)
4. Barker. *J Am Coll Nutr* 23, 588S-595S (2004)
5. Dumoulin *et al.* *Hum Reprod* 25, 605-612 (2010)
6. Nelissen *et al.* *Hum. Reprod.* 27, 1966-1976 (2012)
7. Eskild *et al.* *Hum. Reprod.* 28, 3207-3214 (2013)
8. Eaton *et al.* *Hum. Reprod.* 27, 375-379 (2012)
9. Carrasco *et al.* *Fertil. Steril.* 100, 1283-1288 (2013)
10. Zandstra *et al.* *Hum. Reprod.* 30, 530-542 (2015)
11. Khosla *et al.* *Biol Reprod* 64, 918-26 (2001)
12. Mann *et al.* *Development* 131, 3727-3735 (2004)
13. Market-Velker *et al.* *Biol. Reprod.* 83, 938-950 (2010)
14. Mussa *et al.* *Pediatrics* 140, (2017)
15. Lazaraviciute *et al.* *Hum. Reprod. Update* 20, 840-852 (2014)
16. Cortessis *et al.* *J. Assist. Reprod. Genet.* 35, 943-952 (2018)
17. Kleijkers *et al.* *Hum. Reprod.* 31, 2219-2230 (2016)
18. Choux *et al.* *Hum. Reprod.* 1-10 (2017)

Contact

Callista L. Mulder, c.l.mulder@amsterdamumc.nl
 Ans M.M. van Pelt, a.m.vanpelt@amsterdamumc.nl
 Aafke P.A. van Montfoort, aafke.van.montfoort@mumc.nl

Deze studie is gepubliceerd en te vinden via:
<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa004>

Figuur 1. Boxplots van de gemiddelde DNA-methylatie-waarden van de geïmprinte genen IGFR-2, KCNQ1, H19 en IGF2/H19.



De placenta samples zijn afkomstig van IVF-kinderen waarbij HTF is gebruikt (rood) of G5 (groen) of van kinderen verwekt door natuurlijke conceptie (blauw). Extreme waarden zijn weergegeven als zwarte bolletjes aan de uiteinden van de boxplot.

Het effect van een vetrijk dieet op de spermatogenese

drs. D. Komninos *Faculteit Biologie en Natuurwetenschappen Radboudumc, Nijmegen*

dr. L. Ramos *Obstetry & Gynaecology, afdeling Voorplantingsgeneeskunde Radboudumc, Nijmegen*

dr. G. van der Heijden *Obstetry & Gynaecology, Voorplantingsgeneeskunde Radboudumc, Nijmegen*

dr. M. Morrison *TNO, afdeling Metabolische ziekten, Leiden*

dr. R. Kleemann *TNO, afdeling Metabolische ziekten, Leiden*

dr. T. van Herwaarden *Laboratorium Geneeskunde Radboudumc, Nijmegen*

prof. dr. A. Kiliaan *afdeling Humane Anatomie Radboudumc, Nijmegen*

dr. I. Arnoldussen *afdeling Humane Anatomie Radboudumc, Nijmegen*

Inleiding

Spermatogenese is een zeer complex proces waar de kiemcellen zich alleen goed kunnen ontwikkelen als de betrokken mechanismen en regulerende factoren precies in balans zijn. Overmatige opslag van wit vetweefsel, zoals bij obesitas, kan de spermatogenese verstoren en vervolgens de vruchtbaarheid beïnvloeden. Om de effecten van obesitas op de mannelijke vruchtbaarheid op cellulair niveau te begrijpen wordt in deze studie de testikels van low-density lipoprotein receptor knock-out (Ldlr^{-/-}, Leiden) muizen geanalyseerd. De muizen kregen een vetrijk dieet (vergelijkbaar met een fast-food dieet), waardoor ze typische aan obesitas gerelateerde symptomen ontwikkelden.

Materiaal & Methoden

Er werd gebruik gemaakt van knock-out muizen in de LDL-receptor. In totaal zijn dertig muizen geïncubeerd, verdeeld over een controlegroep met een normaal dieet (n=15) of een vetrijk dieet (high fat diet, HFD) (n=15). De HFD-voeding is gestart bij een leeftijd van drie weken gestart. In week 36 zijn de muizen geëuthanaseerd. Hormonale bloedspiegels, vetweefsel (percentage van vetophopingen) en lichaamsgewicht werden gemeten en beide testikels werden voor onderzoek verwijderd (één gefixeerd in 4% PFA en één snel ingevroren). Voor histologische evaluatie werden Sertoli-cellen, primaire spermatocyten en spermatiden geteld. Morfologische analyse van de testikels is uitgevoerd na kleuring met hematoxylineosine; ook de kwantificering van de verschillende stadia van de spermatogenese-stadia is gedaan op basis van het Oakberg-model. De kwaliteit van de zaadcellen is gedaan met een TUNEL-kleuring (terminale deoxynucleotidyltransferase dUTP nick end labeling) uitgevoerd op testikelcoupes om de DNA-schade in zaadcellen te kwantificeren. Daarnaast is een

chromomycine-A3 (CMA3)-kleuring op epididymale spermatozoa uitgevoerd om de chromatinecondensatie van de zaadcel te onderzoeken.

Resultaten

Het gemiddelde gewicht van de 36 weken oude muizen was bij de controlegroep $37,82 \pm 1,23$ gram, en bij de met HFD-gevoede muizen $49,56 \pm 0,90$ gram. De met HFD-gevoede muizen hadden significant meer mesenteriaal en inguinaal vet vergeleken met de muizen op een controledieet ($p < 0,001$). Plasmametingen van cholesterol, triglyceriden, insuline, leptine en testosteron waren allemaal significant hoger bij met HFD gevoede muizen (tabel 1). Er zijn geen significante verschillen waargenomen in het relatieve en absolute aantal tubuli seminiferi. Maar de met HFD-gevoede muizen hadden een significant verhoogd aantal los gerangschikte cellen in de tubuli seminiferi, met een lagere verhouding spermatiden: spermatocyten. De morfologie van de tubuli seminiferi was afwijkend net zoals de spermatogenese cyclus bij HFD-muizen. Er is geen significante toename van TUNEL-positieve cellen in de HFD-muizen vergeleken met de controlegroep, maar wel verhoogd vergeleken met de wildtype C57BL/6-muizen (in dit onderzoek zijn geen wild-type muizen meegenomen, deze waarden zijn uit eerdere studies). De CMA3-waarden (chromatinecondensatie) verschillen ook niet tussen beide knock-out-groepen (HFD-muizen = $3,5\% \pm 2,0$; controle = $2,4\% \pm 0,89$) maar waren verhoogd in vergelijking met de wildtype C57BL/6-muizen (ongeveer 1% CMA3+ -cellen).

Conclusie

Deze studie toont aan dat door voeding geïnduceerde obesitas leidt tot veranderingen in het metabolisme wat vervolgens de testiculaire structuur en spermatogenese beïnvloed. We nemen aan dat deze spermatogenese veranderingen waargenomen in de muis mogelijk ook bij de mens optreedt. Obesitas kan niet alleen de vruchtbaarheid van de man beïnvloeden, maar ook de normale ontwikkeling van het nageslacht. Breder implicaties van de bevindingen voor de klinische praktijk: deze resultaten vormen een substantiële aanvulling op het opkomende bewijs van de negatieve impact van obesitas op de mannelijke vruchtbaarheid, die een grote maatschappelijke impact heeft en zal helpen bij de begeleiding en behandeling van onvruchtbare paren.

Tabel 1

Parameter (36 weken oud)	Control	HFD
Lichaamsgewicht (g)	$37,82 \pm 1,23$	$49,56 \pm 0,90^{***}$
Lichaamsvet (%)	$8,78 \pm 0,48$	$11,56 \pm 0,58^{***}$
Plasma leptine (ng/mL)	$21,46 \pm 3,04$	$50,73 \pm 2,60^{***}$
Plasma testosteron (nmol/L) (median (IQR))	5,86 (7,41)	5,23 (73,69)

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Septumresectie versus afwachtend beleid bij vrouwen met een uterus septus

drs. J.F.W. Rikken, dr. M. van Wely, prof. dr. F. van der Veen, prof. dr. M. Goddijn
Allen Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC

Introductie

Een uterus septus is de meest voorkomende uterus-anomalie.¹ Vrouwen met een uterus septus hebben een verhoogde kans op subfertiliteit, miskramen en vroeggeboorte.² Hysteroscopische septumresectie wordt wereldwijd beschouwd als standaardbehandeling bij een uterus septus, met als achterliggende gedachte dat dit de reproductieve uitkomsten verbetert. Vorig jaar hebben we in een grote cohortstudie laten zien dat opereren de kans op een levend geboren kind niet verbeterde.³ Deze resultaten hebben wij nader onderzocht in een gerandomiseerde studie.

Methode

In deze internationale multicenter open-label, gerandomiseerde studie werden vrouwen met een uterus septus, een actieve kinderwens en een voorgeschiedenis van subfertiliteit, miskramen of een vroeggeboorte, gerandomiseerd tussen septumresectie of afwachtend beleid. De TRUST RCT (The Randomised Uterine Septum Trial) is geregistreerd in het Nederlands Trial Register (NTR 1676). Het studieprotocol werd eerder gepubliceerd.⁴

Het uterus septus werd gediagnosticeerd door de behandelend arts, gebaseerd op de leidende classificatie van dat moment, en vastgesteld middels een hysterosalpingografie (HSG), driedimensioneel echo (3D echo), magnetic resonance imaging (MRI), saline (water) of gel infusie sonohysterografie (SIS of GIS) of hysteroscopie met laparoscopie.

De primaire uitkomstmaat was conceptie leidend tot levend geboren kind binnen twaalf maanden na randomisatie. Secundaire uitkomstmaten waren klinische zwangerschap, miskraam, doorgaande zwangerschap en vroeggeboorte. Op basis van de literatuur hadden we de kans op een levendgeborene geschat op 35% bij vrouwen met een uterus septus zonder operatie en 70% bij vrouwen die een septumresectie ondergaan, waardoor we 68 vrouwen moesten randomiseren. We hebben onze data geanalyseerd op basis van intention-to-treat.

Resultaten

Tussen 20 oktober 2010 en 3 september 2018 hebben we tachtig vrouwen gerandomiseerd tussen septumresectie (n=40) en afwachtend beleid (n=40). We excludeerden één vrouw die septumresectie lootte van onze intention-to-treat-analyse, omdat zij haar toestemming kort na randomisatie terugtrok. De basiskarakteristieken waren vergelijkbaar tussen deze twee groepen. Van de 39 vrouwen die een septumresectie ondergingen hebben we één uterusperforatie genoteerd. In de intention-to-treat-analyse, kregen 12 van de 39 vrouwen die een septumresectie ondergingen (31%) een

levend geboren kind, vergeleken met 14 van de 40 vrouwen met afwachtend beleid (35%) (relatief risico (RR) 0,88 (95% confidence-interval (CI) 0,47-1,7). Wij vonden ook geen significante verschillen voor de secundaire uitkomstmaten klinische zwangerschap, doorgaande zwangerschap, miskramen of vroeggeboorte.

Discussie

In deze RCT bij vrouwen met een uterus septus, verbeterde septumresectie de kans op een levend geboren kind niet. Wij vonden ook geen bewijs voor een verschil in andere uitkomsten, zoals doorgaande zwangerschap, miskramen of vroeggeboortes. Wij hebben één complicatie, een uterus perforatie, genoteerd tijdens septumresectie.

In deze pragmatische studie hebben wij vrouwen geïncludeerd die gediagnosticeerd waren met een uterus septus door hun behandelend gynaecoloog in tien centra in vier landen wereldwijd. Dit maakt dat onze resultaten een goede afspiegeling zijn van de dagelijkse praktijk. Om de resultaten van onze studie in een grotere populatie te bevestigen of te verwerpen is een internationale toegewijde samenwerking nodig. Zo'n studie is een uitdaging, aangezien de enige andere gerandomiseerde studie naar dit onderwerp is gestopt vanwege slechte recruitment na inclusie van zes patiënten in drie jaar (ISRCTN28960271).

Klinisch

Gezien de combinatie van het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit en de mogelijkheid van schade tijdens een septumresectie, adviseren wij om af te zien van een septumresectie als standaardprocedure. Paren dienen geïnformeerd te worden over de resultaten van deze studie. Lees het volledige artikel op <https://academic.oup.com/humrep/article/36/5/1260/6208126>.

Referenties

1. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Human reproduction update* 2011; 17(6): 761-71.
2. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011; 38(4): 371-82.
3. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2020.
4. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, et al. The randomised uterine septum transection trial (TRUST): design and protocol. *BMC women's health* 2018; 18(1): 163.

Ervaringen met niet-genetisch ouderschap na donorconceptie

drs. M. Siermann *Faculteit der Maatschappij- en Gedragwetenschappen, UvA*

dr. M. Visser *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC*

drs. A.M. Schrijvers *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC*

dr. M.H. Mochtar *Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC*

dr. T. Gerrits *Faculteit der Maatschappij- en Gedragwetenschappen, UvA*

Heteroseksuele koppels die geconfronteerd worden met mannelijke onvruchtbaarheid kunnen besluiten om met hulp van kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID) toch kinderen te krijgen. De man wordt hierdoor de sociale, en niet de genetische vader van de kinderen, terwijl de vrouw wel een genetisch ouder wordt. Met deze studie hebben we ervaringen van heteroseksuele ouders met KID onderzocht. Beïnvloedt deze manier van ouderschap hun ideeën over verwantschap en betekenis van genetische banden?

Methode

Voor deze kwalitatieve studie hebben we tussen september 2018 en januari 2019 dertien heteroseksuele koppels die een kind hebben gekregen met hulp van KID geïnterviewd. Ouders zijn gerekruteerd via een eerder uitgevoerde door ZonMw gefinancierde studie van Amsterdam UMC en Universiteit van Amsterdam naar begeleiding aan donoren, moeders en donorkinderen, de Badok-studie. De moeders en vaders zijn apart van elkaar geïnterviewd aan de hand van een topiclijst, gebaseerd op praktijkervaring en literatuur. Interviews zijn getranscribeerd en geanalyseerd door middel van thematische analyse.

	Gemiddelde leeftijd	Bereik leeftijd
Vaders (N = 13)	43,4	36-64
Moeders (N = 13)	39,2	33-46
Kinderen (N = 26)	5,4	1-13

Resultaten

De meeste ouders zagen genetische verwantschap als irrelevant voor de band met het kind. Ze benadrukten het belang van *nurture* (opvoeding) boven *nature* (genen). Ook zagen zij genetische verwantschap als irrelevant voor de gewenste rol van de donor in hun toekomstige leven. Genen werden wel als relevant gezien voor reproductieve keuzes, zoals de keuze voor KID in plaats van bijvoorbeeld adoptie. Daarnaast legden de meeste ouders nadruk op het 'matchen' van vader en donor, zowel qua uiterlijke als persoonlijke kenmerken. Tevens was het voor ouders belangrijk dat alle kinderen in het gezin dezelfde donor hadden. Bij vaders en moeders bestonden er angsten met betrekking tot de genen van de donor: angst voor de positie van de donor in hun leven (vanuit vaders) en rond mogelijke erfelijke ziektes (vanuit moeders).

Discussie

Ouders zagen genen zowel als irrelevant én relevant in hun ervaringen met niet-genetisch ouderschap. Genen werden voornamelijk als irrelevant gezien voor hun gevoel van verwantschap. Zowel vaders als moeders vonden de sociale band met hun kind belangrijker dan een genetische band in relatie tot de vader. Genen werden echter als relevant gezien als deze het gevoel van de 'normaliteit' van verwantschap gemakkelijker maakten, zoals gelijkenis tussen vader en kind. Soortgelijke ambiguïteit rond genetische banden en verwantschap bij KID werd ook gevonden in België¹, de Verenigde Staten² en Nieuw-Zeeland³. Verschil met deze studies is dat in onze studie identificeerbare donoren en openheid over donorconceptie de norm was. Desondanks blijft de ambiguïteit rond betekenis van genetische banden en wens tot familiale gelijkenissen bestaan.

Reproductieve technologieën zoals KID dragen bij aan veranderende opvattingen over verwantschap en het belang van genetische banden voor 'familie zijn' in Westerse maatschappijen. Verwantschap is hierbij niet meer vanzelfsprekend gekoppeld aan genen, maar wordt geconstrueerd.^{4,5} Deze studie maakt duidelijk dat Westerse normen rond het belang van genetische banden voor verwantschap nog steeds een rol spelen in ervaringen van ouders bij donorconceptie, maar ook dat ouders verwantschap opnieuw construeren. Sociale banden krijgen prioriteit boven genetische banden, al wordt het belang van genen wel ingezet om waar mogelijk de normen van (genetisch) verwantschap te kunnen volgen. Voor de klinische praktijk is het relevant om deze ambiguïteit rond de rol van genen bij verwantschap bij KID te begrijpen en hierover voorlichting en counseling aan te bieden.

Referenties

- Indekeu, A. (2015). *Parent's expectations and experiences of resemblance through donor conception*. *New Genetics and Society*, 34(4), 398-416.
- Becker, G., Butler, A., & Nachtigall, R.D. (2005). *Resemblance talk: A challenge for parents whose children were conceived with donor gametes in the US*. *Social Science & Medicine*, 61, 300-3309.
- Grace, V.M., & Daniels, K.R. (2007). *The (ir)relevance of genetics: engendering parallel worlds of procreation and reproduction*. *Sociology of Health & Illness*, 29(5), 692-710.
- Thompson, C. (2005). *Strategic Naturalizing: Kinship, Race, and Ethnicity*. In *Making Parents: The Ontological Choreography of Reproductive Technologies* (pp. 145-178). Cambridge & London: The MIT Press.
- Visser, M. (2018). *Psychosocial counselling in donor sperm treatment*. PhD thesis, University of Amsterdam.

Kies de juiste dosering gonadotrofine

drs. Nienke Schouten *fertiliteitsarts en arts-onderzoeker*

prof. dr. Frank Broekmans *gynaecoloog en hoogleraar Reproductive Endocrinology and Surgery*

Beiden UMC Utrecht

Deze bijdrage beschrijft de ontwikkeling en validatie van een voorspelmodel om een geschikte gonadotrofinedosering te kiezen voor vrouwen die starten met een eerste IVF/ICSI-behandeling.

Sinds de geboorte van de eerste IVF-baby in 1978 hebben er vele ontwikkelingen plaatsgevonden om IVF-behandelingen te optimaliseren. Tot op de dag van vandaag blijft het een uitdaging om de juiste balans te vinden tussen het verhogen van de zwangerschapskans en het waarborgen van een veilige behandeling. Veel studies focussen op het aantal eicellen als een indicator voor enerzijds de kans op zwangerschap, anderzijds het risico op het ontwikkelen van het ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHSS). Retrospectief onderzoek toont aan dat met standaardgonadotrofinedosering de kans op een zwangerschap toeneemt bij een toenemend aantal eicellen, tot er een plateau ontstaat vanaf vijftien eicellen. Vanaf twintig eicellen neemt de kans op zwangerschap juist af.³ Vrouwen met een laag aantal eicellen (lage ovariële respons, POR) zouden een lagere kans op zwangerschap hebben. Dit voedt de veronderstelling dat als een vrouw uit de Sunkara-dataset met vijf eicellen een hogere gonadotrofinedosering zou krijgen (waarbij misschien wel tien eicellen zouden worden verkregen), zij ook een hogere kans zou hebben op een zwangerschap.³ Studies die de relatie tussen gonadotrofinedosering en aantal eicellen onderzoeken, laten inderdaad zien dat een hogere dosering leidt tot een hoger aantal eicellen. Echter, een recente, zeer uitgebreide meta-analyse toont aan dat het ophogen van de dosering in vrouwen met een verwachte POR niet leidt tot een verbetering van de zwangerschapskans.

Daarentegen is wel wetenschappelijk aangetoond dat het verlagen van de dosering bij vrouwen met een verwachte hoge ovariële respons leidt tot een langere kans op OHSS en dus de behandeling veiliger maakt.^{1,2} Kortom, het aanpassen van de startdosering gonadotrofine verbetert de zwangerschapskans niet, terwijl het wel effect heeft op de veiligheid van de behandeling.

Om te bepalen wie risico loopt op een lage of hoge ovariële respons wordt veelvuldig gebruik gemaakt van ovariële reserve testen (ORT), zoals de antrafollikeltelling (AFC) of antimulleriaanhormoon (AMH). Deze ORT en andere patiëntkarakteristieken kunnen worden gebuikt om geïndividualiseerd te doseren. Meerdere studies hebben voorstellen gedaan voor dergelijke geïndividualiseerde strategieën of simpelweg gekeken naar het effect van het verhogen of verlagen van de dosering op de ovariële respons. Het doel van onze studie is om met alle individuele participantdata (IPD) van deze studies een predictiemodel te ontwikkelen, waarmee men

voor elke individuele vrouw per gonadotrofinedosering haar kans op zwangerschap en haar risico kan voorspellen. Op deze manier kan een adequate dosering worden gekozen, met als doel de veiligheid van de behandeling te verbeteren en de kosten te verlagen.

In totaal hebben veertien gerandomiseerde studies hun IPD gedeeld, wat leidde tot de uiteindelijke inclusie van 2907 vrouwen tot 39 jaar, die een IVF/ICSI-behandeling ondergingen. De data zijn opgeschoond, missende data zijn honderd keer geïmputeerd. Backwardselection en interne-externe crossvalidatie (IECV) zijn gebruikt om van achttien verschillende voorspellende variabelen (zoals leeftijd, BMI, ORT, et cetera) te bekijken welke samen het best de kans op zwangerschap en het risico voorspellen. Middels logistische regressie, transformaties, interacties en opnieuw IECV is er een klinisch eenvoudig toepasbaar model ontwikkeld. Dit model bevat de sterkst voorspellende variabelen: leeftijd, AMH, agonist/antagonist en gonadotrofinedosering. De gepoolde Area Under the Curve (AUC) voor het voorspellen van de kans op een levendgeborene was 0,55 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,53-0,58), wat betekent dat het model onvoldoende functioneert om onderscheid te maken tussen vrouwen met en vrouwen zonder een levend geboren kind. De kalibratiecurve toont een algemene onderschatting van de kans op een levendgeborene. Het model scoort echter adequaat (AUC van 0,74, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,71-0,79) om onderscheid te maken tussen vrouwen met en zonder een veiligheidsevenement (ontwikkeling van OHSS of strategieën om OHSS te voorkomen). De kalibratiecurve toont aan dat het model in het algemeen het risico iets onderschat.

Concluderend: optimaliseer de behandeling al vanaf het begin. Op dit moment wordt het voorspelmodel in het UMC Utrecht gebruikt om bij vrouwen tot 39 jaar die voor een eerste IVF/ICSI-behandeling komen, een dosering te kiezen waarbij het risico van de behandeling leidend is.

Referenties

1. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, Torrance H, and Broekmans FJ. *Individualised gonadotrofin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI)*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.
2. Ishihara O and Arce J-C. *Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial*. Reproductive biomedicine online 2021.
3. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, and Coomarasamy A. *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles*. Human Reproduction 2011; 26; 1768-1774.

Hoe kunnen we onze gerandomiseerde studies beter doen?

dr. M. van Wely

In ons vakgebied worden nieuwe interventies snel geïntroduceerd en vaak omarmd door de gemeenschap zonder bewijs van hun werkzaamheid. Om te evalueren of een interventie zin heeft, hebben we gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit nodig.

Probleem

Het probleem waar we tegenaan lopen veel RCT's van te lage kwaliteit zijn. Ze zijn te klein, stopten voortijdig, hebben selectiebias, onvolledige rapportage of bevatten mogelijk frauduleuze gegevens. De invloed van onderzoek van lage kwaliteit op meta-analyses en richtlijnen kan gezien worden als een voedselketen waar de slechte dingen in de kleine organismen (de studies) zich ophopen in de grotere dieren - van studie naar review naar richtlijn.¹ Zo vervuult kwalitatief onderzoek onze kennis.

Wat moeten we doen?

1. Denk na over wat zinvol onderzoek is. Richt de aandacht op door medisch specialisten, onderzoekers en patiënten geprioriteerde onderzoeksonderwerpen² en op nieuwe methoden en testen, zoals add-ons.
2. Zorg dat tenminste de CORE-uitkomsten worden gepresenteerd. CORE-uitkomsten zijn uitkomsten met een duidelijk gedefinieerde definitie die worden beschouwd als de minimale set van eenduidig gedefinieerde variabelen die volgens gynaecologen, onderzoeker en patiënten altijd moet worden verstrekt.^{3,4}
3. Registreer de trial prospectief om selectieve rapportage tegen te gaan - dat wil zeggen het rapporteren van alleen de variabelen die een eigen hypothese bevestigen en niet de variabelen die die dat niet doen. En publiceer het protocol. Het publiceren van RCT-protocollen geeft auteurs de mogelijkheid om de grondgedachte en voorgestelde methoden voor hun onderzoek en gerelateerde ethische en veiligheidskwesties volledig uit te leggen. Het zou in mijn ogen verplicht moeten zijn om een protocol te publiceren of om het protocol in een openbaar *archieef* te plaatsen om rapportagebias, publicatiebias, veranderingen in eindpunten te minimaliseren en de transparantie te vergroten. De SPIRIT-richtlijnen voor protocollen zijn hiervoor erg nuttig en SPIRIT wordt door veel tijdschriften onderschreven (<https://www.spirit-statement.org/>).
4. Het kan een aanrader om eerst een kleine pilotstudie te doen. Een pilot helpt om lastige logistieke zaken voortijdig te voorzien en een pilot kan de kans op voortijdig stoppen van een studie verkleinen.
5. Volg de CONSORT-richtlijnen - een minimale set van aanbevelingen voor het rapporteren van gerandomiseerde onderzoeken. Op de CONSORT-website vindt u ook uitbreidingen op de standaard CONSORT-checklist voor onderzoek

met een specifiek design (<http://www.consort-statement.org/extensions>).

6. Voeg een tijdshorizon toe - de behandeltijd die we bekijken. We behandelen totdat er een primair resultaat optreedt. Het maakt verschil of onze tijdshorizon één maand of drie maanden of twaalf maanden is. De huidige richtlijnen voor rapportage van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken vereisen niet dat auteurs hun keuze voor een tijdshorizon toevoegen of rechtvaardigen. Dit is zorgwekkend, aangezien de tijdshorizon belangrijke implicaties kan hebben voor de interpretatie van studieresultaten.

7. De populatiegrootte is vaak te klein. Het is belangrijk te realiseren dat het beter is om eerst een studie te doen in een geselecteerde populatie waarin de kans dat de interventie zal werken het grootst is - hiervoor is een kleinere populatiegrootte nodig. Als er geen effectiviteit is in een geselecteerde studie, heeft het waarschijnlijk geen zin het onderzoek te herhalen in een niet-geselecteerde populatie. Voor de meeste nieuwe interventies zouden we in een niet-geselecteerde populatie een verschil van minstens 5% willen detecteren, aangezien meer waarschijnlijk niet realistisch is. Dit vereist zeer grote proeven met afhankelijk van de effectgrootte 1000 tot 3000 deelnemers. Het doen van een pilot vergroot de kans van slagen van een studie en is mogelijk iets om in te voeren.

8. We weten dat fraude veel voorkomt. Binnen ons netwerk worden we grotendeels beschermd tegen datamanipulatie door monitoring en onafhankelijke interim analyses. Dit neemt niet weg dat we bij het doen van onderzoek gestuurd kunnen worden door onderzoek waarvan de resultaten gefraudeerd zijn. Let op niet-geregistreerde trials met de grote effecten of onwaarschijnlijke uitkomsten. Vindt u trials in de literatuur die u niet vertrouwd, dan wil ik er graag naar kijken.

Vanuit Cochrane zien wij veel trials van zeer matige kwaliteit. Gelukkig produceren wij in Nederland veel mooie trials, maar toch blijft het ook voor ons belangrijk om niet stil te zitten en onszelf te verbeteren.

Referenties

1. Wang R, van Wely M. Understand low-quality evidence: learn from food chains. *Fertil Steril.* 2020 Jan;113(1):93-94.
2. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, 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
3. Duffy JMN, AlAhwany H, Bhattacharya, 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.
4. Duffy JMN, Bhattacharya S, Bhattacharya S, 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.

Een ethische verkenning van professionele verantwoordelijkheden bij PDS

dr. Sanne van der Hout, prof. dr. Guido de Wert, prof. dr. Wybo Dondorp

Allen Maastricht University

In steeds meer landen wordt preconceptionele dragerschapsscreening (PDS) aangeboden aan paren die een beroep doen op geassisteerde voortplanting. Vooral nog is er echter weinig aandacht voor de ethische vragen die worden opgeroepen door een screeningsaanbod aan deze specifieke doelgroep. In deze bijdrage verkennen we deze vragen.

Ontwikkelingen in PDS

Met PDS kunnen paren met een kinderwens al voor de zwangerschap te weten komen of zij een verhoogd risico lopen op het krijgen van een kind met een erfelijke aandoening. Het gaat hierbij om paren waarvan beide partners drager zijn van een autosomaal recessieve aandoening of paren waarvan de vrouw draagster is van een geslachtsgebonden recessieve aandoening. 'Dragerparen' hebben bij iedere zwangerschap een risico van één op vier op het krijgen van een aangedaan kind. Zij kunnen dit risico nagenoeg uitsluiten via bijvoorbeeld pre-implantatie genetisch testen (PGT) of het gebruik van donorgameten.

De eerste dragerschapsscreeningsprogramma's dateren uit de jaren '70 van de vorige eeuw en richtten zich op paren die afkomstig waren uit bevolkingsgroepen waar bepaalde erfelijke aandoeningen meer voorkwamen dan in de algemene populatie, bijvoorbeeld β -thalassemie-screening op Cyprus. Door next generation sequencing (NGS) kunnen wensouders zich tegenwoordig laten testen op dragerschap van honderden recessieve aandoeningen tegelijkertijd. Zulke brede screeningspanels zijn interessant voor alle paren met kinderwens. De voorwaarden voor een verantwoord aanbod van brede PDS aan alle wensouderparen zijn uitvoerig besproken in de literatuur.¹ De wenselijkheid van brede PDS in het kader van geassisteerde voortplanting heeft minder aandacht gekregen. Reflectie op een screeningsaanbod aan deze specifieke doelgroep is om meerdere redenen wenselijk. Ten eerste wordt brede PDS in steeds meer fertilitetsklinieken - in onder meer de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Spanje - aangeboden. Ten tweede wordt verwacht dat fertilitessparen bijzonder geïnteresseerd zullen zijn in PDS: zij komen immers toch al met een hulpvraag rondom de voortplanting bij de fertilitestsarts.² Ten derde roept PDS in het kader van geassisteerde voortplanting specifieke vragen op ten aanzien van de verantwoordelijkheden van de fertilitestsarts. Deze vragen zullen wij hieronder bespreken.

Dubbele verantwoordelijkheid

De dominante opvatting is dat PDS - net als prenatale screening op downsyndroom - aanstaande ouders in staat moet stellen autonome reproductieve keuzes te maken. Dit betekent onder meer dat het screeningsaanbod zoveel moge-

lijk niet-directief moet zijn. Er bestaat echter een spanningsveld tussen dit uitgangspunt en de belangrijkste normatieve pijler van de voortplantingsgeneeskunde: de dubbele verantwoordelijkheid van de arts. Fertilitestsartsen moeten niet alleen de belangen van het wensouderpaar in acht nemen, maar ook het welzijn van het te verwekken kind. Volgens aanbevelingen van ESHRE impliceert dit dat de arts moet afzien van hulp bij voortplanting als er een groot risico op ernstige schade is.³ Wat betekent dit voor een aanbod van PDS aan fertilitessparen? Bij een laag a-prioririsico op dragerschap van een ernstige recessieve aandoening is het buitenproportioneel om PDS als voorwaarde voor toegang tot geassisteerde voortplanting te stellen; respect voor de reproductieve autonomie van de wensouders zou hier het leidende principe moeten zijn. De dubbele verantwoordelijkheid van de fertilitestsarts kan echter wel gevolgen hebben voor de counseling van paren die als dragerpaar van een evident ernstige aandoening zijn geïdentificeerd, zoals de ziekte van Tay-Sachs. De arts mag dan aandringen op uitsluiting van dit risico, om zo de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. Als het paar weigert hieraan mee te werken, kan dit voor de arts een legitieme reden zijn om van hulp bij voortplanting af te zien.

Conclusie

Als fertilitessparen geïdentificeerd zijn als dragerpaar van een ernstige recessieve aandoening, begrenzen de verantwoordelijkheden van de fertilitestsarts ten aanzien van het te verwekken kind hun reproductieve keuzemogelijkheden: in die gevallen is het gerechtvaardigd dat artsen slechts hulp bieden bij voortplanting *op voorwaarde dat* het dragerpaar het risico op de geboorte van een aangedaan kind uitsluit door bijvoorbeeld PGT of het gebruik van donorgameten.

Verantwoording

De inhoud van deze bijdrage is tevens opgenomen in: De Wert G, Van der Hout S, Goddijn M, Vassena R, Frith L, Vermeulen N, Eichenlaub-Ritter U, ESHRE Ethics Committee. The Ethics of expanded preconception carrier screening in patients seeking assisted reproduction. *Hum Reprod Open*. 2021(1). doi: 10.1093/hropen/hoaa063.

Referenties

- Henneman L, et al. *Responsible Implementation of Expanded Carrier Screening*. *Eur J Hum Genet*. 2016; 3: e1-e12.
- Cho D, et al. *Expanded carrier screening in reproductive healthcare: perspectives from genetic professionals*. *Hum Reprod*. 2013; 28:1725-1730.
- ESHRE Task Force on Ethics and Law including Pennings G, et al. *ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction*. *Hum Reprod*. 2007; 22(10): 2585-2588.

Ingevroren eicellen / embryo's wel of niet gebruiken na fertiliteitspreservatie bij mammacarcinoom

drs. M.E. ter Welle-Butalid afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam Universitair Medische Centra

dr. L. van Osch afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum

dr. I.J.H. Vriens afdeling Interne Geneeskunde, divisie Medische Oncologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

dr. J.G. Derhaag afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

drs. B.E. van Bree afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

prof. dr. C.E.M. de Die-Smulders afdeling Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum

prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen afdeling Interne Geneeskunde, divisie Medische Oncologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

dr. R.J.T. van Golde afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Allen GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Achtergrond

Fertiliteitspreservatie wordt vaak toegepast bij jonge vrouwen waarbij chemotherapie is geïndiceerd als behandeling van vroegstadiumborstkanker. In meerdere studies is beschreven hoe vaak vrouwen daadwerkelijk gebruik maken van de ingevroren eicellen en/of embryo's. Dit varieert tussen de 0% en 33%.¹⁻¹¹ Er is echter geen inzicht in de afwegingen die vrouwen maken voordat ze wel of niet besluiten van ingevroren eicellen en/of embryo's gebruik te maken.

Methode

Deze kwalitatieve studie heeft de afwegingen onderzocht die vrouwen maken over hun reproductieve opties na borstkankerbehandeling indien er sprake is geweest van fertiliteitspreservatie. In de periode van augustus 2017 tot en met augustus 2018 zijn er semigestructureerde interviews gehouden met patiënten die eicellen of embryo's hadden ingevroren voorafgaand aan een borstkankerbehandeling in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) in de periode van oktober 2008 tot en met maart 2015. Er zijn interviews gehouden met zestien vrouwen en drie mannelijke partners totdat er inhoudelijke datasaturatie werd bereikt. Om heterogeniteit te bewerkstelligen, zijn zowel vrouwen die een embryoterugplaatsing hadden gehad, vrouwen die een spontane zwangerschap hadden nagestreefd alsook vrouwen die (nog) niet hadden geprobeerd zwanger te worden geïncludeerd. Voor de analyse van de interview transcripten is gebruik gemaakt van de gefundeerde theoriebenadering.

Resultaten

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen in de onderzoeksgroep was op het moment van de diagnose borstkanker 29,5 jaar (range 23-38 jaar). Het moment van afname van de interviews was gemiddeld 4,6 jaar (range 2-8 jaar) na de borstkankerdiagnose. Er werd een sterke intrinsieke motivatie gerapporteerd om spontane conceptie na te streven, die versterkt werd door psychologische, praktische en fysieke overwegingen. Een van de genoemde psychologische overwegingen was dat spontaan proberen meer ontspannen en natuurlijk aanvoelde. Bovendien bleef zo de ingevroren eicel-

len of embryo's als 'back-up-optie' beschikbaar en dat gaf een geruststellend gevoel. Een andere afweging was dat er bij het nastreven van spontane conceptie geen ziekenhuisbezoeken of medicijnen nodig waren.

De vrouwen die gekozen hadden om ingevroren embryo's terug te laten plaatsen, noemden als belangrijkste argument de tijdsdruk die ze ervoeren om snel zwanger te worden. Het terugplaatsen van ingevroren embryo's zagen deze vrouwen als een snellere methode om zwanger te worden. Deze tijdsdruk wordt veroorzaakt door het feit dat adjuvante hormonale therapie onderbroken dient te worden tijdens de zwangerschap en dat deze periode voor het gevoel zo kort mogelijk dient te zijn. Ook werd tijdsdruk ervaren doordat er al een vertraging was opgetreden ten aanzien van het vervullen van de kindwens door de behandeling van borstkanker. Een ander argument voor de vrouwen om voor embryoterugplaatsing te kiezen was een pre-implantatie genetische diagnostiek indicatie.

Het advies van de behandelend arts had een sterke invloed op de afweging die vrouwen maakten bij de keuze om de ingevroren embryo's of eicellen wel of niet te gebruiken. Alle vrouwen in deze studie hadden geen spijt van de fertiliteitspreservatiebehandeling.

Discussie

De geïnterviewde vrouwen waren ten tijde van de studie in verschillende levensfasen en hierdoor in verschillende fasen van gezinsplanning. Dit kan mogelijk bij vrouwen waarvoor het moment van afname van het interview geruime tijd na het keuzemoment was en eventueel geruime tijd na het voltooiën van het gezin hebben geleid tot 'recall bias'. Andere vrouwen daarentegen waren ten tijde van het interview nog bezig met adjuvante hormonale therapie en hadden mogelijk moeite om hun afwegingen in de toekomst goed in te schatten.

Klinische betekenis voor de gynaecoloog

Dit onderzoek kan bijdragen aan de counseling van zowel vrouwen die fertiliteitspreservatie overwegen als vrouwen die na een borstkanker- en een fertiliteitspreservatiebehandeling terugkomen met de wens om zwanger te worden. Geen enkele vrouw had spijt van de fertiliteitspreservatiebe-

handeling. Ze vonden het geruststellend dat er eicellen en embryo's waren ingevroren en er een mogelijkheid was een keuze te maken. Achteraf is er een gevoel van 'better safe than sorry' bij vrouwen die fertiliteitspreservatie ondergingen. Het is belangrijk dat vrouwen goede counseling krijgen door een arts met expertise rondom fertiliteitspreservatie die uitleg geeft over de voor- en nadelen van de reproductieve keuzes zoals: een spontane zwangerschap of gebruik maken van de ingevroren eicellen of embryo's, en eventueel het toepassen van pre-implantatie genetische diagnostiek.

Referenties

1. Barcroft, J., N. Dayoub, and K.J. Thong, *Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2013. 30(11): p. 1407-1413.
2. Cardozo, E.R., et al., *Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015. 32(4): p. 587-596.
3. Dolmans, M.M., et al., *Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015. 32(8): p. 1233-1237.
4. Oktay, K., et al., *Fertility Preservation Success Subsequent to Current Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(22): p. 2424-2429.
5. Martinez, M., et al., *Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer*. Reprod Biomed Online, 2014. 29(6): p. 722-8.
6. Sabatini, M.E., et al., *Pronuclear embryo cryopreservation experience: outcomes for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and for fertility preservation in cancer patients*. J Assist Reprod Genet, 2011. 28(3): p. 279-84.
7. Courbiere, B., et al., *Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study*. Hum Reprod, 2013. 28(9): p. 2381-8.
8. Dahhan, T., et al., *Reproductive choices and outcomes after freezing oocytes for medical reasons: a follow-up study*. Hum Reprod, 2014. 29(9): p. 1925-30.
9. Michaan, N., et al., *Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. 149(2): p. 175-7.
10. Robertson, A.D., S.A. Missmer, and E.S. Ginsburg, *Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy*. Fertil Steril, 2011. 95(2): p. 588-91.
11. Babb, A., et al., *Uptake and outcome of assisted reproductive techniques in long-term survivors of SCT*. Bone Marrow Transplant, 2012. 47(4): p. 568-73.

Herhaalde miskraam: aanvullend onderzoek na twee of drie miskramen?

drs. M.M. van Dijk, dr. M. van Wely, prof. dr. M. Goddijn
Allen Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC

Herhaalde miskraam komt voor bij 1-3% van de paren met een zwangerschapswens. Er bestaat internationaal geen consensus bij welke definitie onderzoek naar risicofactoren gestart moet worden. Het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) definieert herhaalde miskraam als drie of meer opeenvolgende miskramen. De American Society for Reproductive Medicine (ASRM) definieert herhaalde miskraam als tenminste twee of meer miskramen, echografisch of histologisch bevestigd en niet noodzakelijk opeenvolgend. Ook de recente ESHRE-richtlijn adviseert de diagnose herhaalde miskraam na twee miskramen te hanteren. Voordat een nieuwe zwangerschap nagestreefd wordt, proberen paren en behandelaars een verklaring te vinden voor de voorgaande miskramen. Bij de Europese bevolking is de gemiddelde vrouwelijke leeftijd bij de eerst levendgeborene bijna 30 jaar, en met een toenemende leeftijd van de vrouwen neemt het risico op embryonale aneuploidie toe. Daarom zal embryonale aneuploidie vaak de etiologie zijn achter herhaalde miskraam, vooral bij vrouwen ouder dan 36 jaar. Gezien de relatief lage prevalentie van onderliggende aandoeningen c.q. risicofactoren die de kans op een volgende miskraam verhogen wordt aanvullend onderzoek vaak pas na minimaal drie miskramen aangeboden. Is het noodzakelijk te wachten op een derde miskraam voordat onderzoek wordt ingezet naar risicofactoren van herhaalde miskraam? Om deze vraag te beantwoorden hebben we een systematisch literatuurreview verricht, waarbij onderzocht werd of afwijkende testresultaten – van bekende en mogelijke risicofactoren – met dezelfde frequentie voorkomen bij vrouwen met twee miskramen dan wel drie of meer miskramen.

Methode

Relevante studies werden geïdentificeerd door een systematische zoekstrategie in OVID Medline en EMBASE tot maart 2019. Verschillende termen voor herhaalde miskraam werden gecombineerd met een uitgebreide search met formuleringen indicatief voor aantal miskramen, screening/testen voor herhaalde miskraam of de prevalentie van bekende risicofactoren voor herhaalde miskraam. De volgende risicofactoren werden meegenomen: chromosoomafwijkingen, uterus anomalieën, schildklierafwijkingen, antifosfolipidensyndroom en erfelijke trombofiliefactoren. Prevalenties en odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen werden gepresenteerd. Meta-analyse werd verricht indien er sprake was van voldoende klinische en statistische homogeniteit. De kwaliteit van de data werd beoordeeld aan de hand van de Newcastle-Ottawa schaal.

Resultaten

In totaal werden er 1985 publicaties geïdentificeerd, waarvan wij 21 studies konden meenemen in het systematische review en 19 studies in de meta-analyse. De kwaliteit van de individuele studies werd gescoord als laag.

De resultaten suggereerden dat er geen verschil was in kans op het vinden van uterus anomalieën en antifosfolipidensyndroom na twee of minimaal drie miskramen. De prevalentie van uterus anomalieën was respectievelijk 18% en 17% na twee en drie miskramen (zeven studies, odds ratio (OR) 1,00, 95% BI 0,79-1,27, I² = 0%). Voor antifosfolipidensyndroom vonden wij een prevalentie van respectievelijk 16% en 15% bij vrouwen na twee en drie of meer miskramen (drie studies, OR 1,04, 95% BI 0,86-1,25, I² = 0%).

We vonden onvoldoende bewijs voor een verschil in prevalentie van abnormale testresultaten tussen koppels met twee miskramen vergeleken met drie of meer miskramen voor chromosoomafwijkingen (tien studies, OR 0,78, 95% BI 0,55-1,10), erfelijke trombofilie (factor-V-Leiden-mutatie (vijf studies, OR 0,79, 95% BI 0,43-1,47), protrombinegenmutatie (vijf studies, OR 1,08, 95% BI 0,44-2,62), proteïne-C-deficiëntie (vier studies, OR 0,73, 95% BI 0,34-1,54), proteïne-S-deficiëntie (vier studies, OR 0,72, 95% BI 0,27-1,94)) en schildklierafwijkingen (twee studies, OR 0,52, 95% BI: 0,06-4,56).

Conclusie

Een verschil in prevalentie van uterus anomalieën en antifosfolipidensyndroom is onwaarschijnlijk bij vrouwen met twee miskramen vergeleken met drie of meer miskramen. Een verschil in de prevalentie van chromosoomafwijkingen, erfelijke trombofilie en schildklierafwijkingen indien er getest wordt na twee miskramen of na drie of meer miskramen kon niet definitief worden uitgesloten vanwege de lage kwaliteit van het bewijs.

Klinische praktijk

De resultaten van deze studie ondersteunen het verrichten van onderzoek naar risicofactoren na twee miskramen. Echter moet worden benadrukt dat toekomstig onderzoek noodzakelijk is voor het bepalen van de prognostische waarde van diagnostiek, zodat we de individuele kansen voor de paren met of zonder risicofactoren beter kunnen inschatten. Verder is discussie nodig of diagnostiek die niet tot een evidence-based behandeling en verandering in zwangerschapsuitkomsten leidt, gerechtvaardigd is.

Referentie

Van Dijk, M.M., Kolte, A.M., et al. (2020). *Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2020 Apr; 15;26(3):356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.

Endometrium scratching bij vrouwen na één mislukte IVF/ICSI-cyclus

drs. N.E. van Hoogenhuijze, dr. F. Mol, prof. dr. J.S.E. Laven, dr. E.R. Groenewoud, dr. M.A.F. Traas, dr. C.A.H. Janssen, dr. G. Teklenburg, dr. J.P. de Bruin, dr. R.H.F. van Oppenraaij, dr. J.W.M. Maas, dr. E. Moll, dr. K. Fleischer, dr. M.H.A. van Hooff, dr. C.H. de Koning, dr. A.E.P. Cantineau, prof. dr. C.B. Lambalk, dr. M. Verberg, dr. A.M. van Heusden, dr. A.P. Manger, dr. M.M.E. van Rumste, dr. L.F. van der Voet, dr. Q.D. Pieterse, dr. J. Visser, dr. E.A. Brinkhuis, dr. J.E. den Hartog, dr. M.W. Glas, drs. N.F. Klijn, dr. M. van der Zanden, dr. M.L. Bandell, dr. J.C. Boxmeer, dr. J. van Disseldorp, dr. J. Smeenk, dr. M. van Wely, prof. dr. ir. M.J.C. Eijkemans, dr. H.L. Torrance, prof. dr. F.J.M. Broekmans

Introductie

In Nederland worden jaarlijks ruim 13.000 IVF/ICSI-behandelingen uitgevoerd, maar helaas zijn ze niet allemaal succesvol.¹ De stap van embryo-implantatie lijkt een belangrijke bottleneck te zijn: gemiddeld resulteert slechts 35% van de terugplaatsingen in een positieve zwangerschapstest.² Endometrium scratching is een per toeval ontdekte behandeling die de innesteling zou kunnen verbeteren, maar of dat echt zo is, voor wie het dan werkt, en hoe en wanneer er gescratcht moet worden, is nog niet duidelijk. In de SCRATCH-studie werd onderzocht of een endometrium scratch voorafgaand aan de tweede verse IVF/ICSI-behandeling de kans op een levend geboren kind vergroot.

Methode

In deze ongeblindeerde multicenter randomized controlled trial (RCT) werden vrouwen geïncludeerd bij wie de eerste volledige IVF/ICSI-cyclus (inclusief eventuele ingevroren embryo's) niet tot een klinische zwangerschap had geleid. Vrouwen die eicel-donatie of PGD-behandelingen ondergingen konden niet deelnemen. De deelnemers werden 1:1 gerandomiseerd voor de scratchgroep of de controlegroep. De scratchgroep kreeg éénmalig een endometrium scratch voorafgaand aan de stimulatiecyclus. Deze werd 5-10 dagen voorafgaand aan de menstruatie of de onttrekkingsbloeding gepland en uitgevoerd met een endometriumbiopsiekatheter. Hierna continueerden de deelnemers hun IVF/ICSI-cyclus zoals oorspronkelijk gepland. De controlegroep onderging geen scratch of placebo en startte de tweede IVF/ICSI-cyclus zoals gepland.

De follow-up was twaalf maanden na randomisatie. Als binnen die twaalf maanden een doorgaande zwangerschap werd bereikt, dan duurde de follow-up tot en met de geboorte van het kind. Hierbij kan de geboorte dus zowel vóór als ná de twaalf maanden liggen. De primaire uitkomst was een levend geboren kind na de tweede verse IVF/ICSI-behandeling (dat wil zeggen de eerste na randomisatie) en de secundaire uitkomst was een doorgaande zwangerschap binnen twaalf maanden na randomisatie die leidt tot een levend geboren kind. Om een verschil van 9% (30% versus 39%) te kunnen aantonen, was het doel om 900 vrouwen te includeren.

Resultaten

Er werden 933 vrouwen geïncludeerd: 467 in de scratch- en 466 in de controlegroep. Zeven vrouwen raakten *lost to fol-*

low-up voordat zij aan hun tweede IVF/ICSI-cyclus begonnen (twee in de scratch en vijf in de controlegroep) en één vrouw (controlegroep) gedurende de zwangerschap. Vrouwen die een scratch ondergingen gaven direct daarna een pijnscore (VAS) aan: de mediaan was 4,5 (interquartile range 3,0-6,0). In de week na de scratch had 53,9% enige klachten ervaren van bloedverlies, buikpijn of koorts, waarvan 2,6% ernstige klachten waarvoor echter geen behandeling of opname nodig was.

Na de tweede verse IVF/ICSI-behandeling hadden 110/465 (23,7%) vrouwen in de scratchgroep en 88/460 (19,1%) vrouwen in de controlegroep een levend geboren kind: een absoluut risicoverschil van 4,6% (95% CI -0,7% - +9,9%). Na twaalf maanden hadden 202 (43,3%) vrouwen in de scratchgroep en 178 (38,2%) in de controlegroep een doorgaande zwangerschap bereikt, die uiteindelijk zou leiden tot een levend geboren kind. Dit komt overeen met een absoluut risicoverschil van 5,1% (95% CI -1,2% - +11,4%). Gedurende de hele studie waren er negentien tweelingen geboren: elf in de scratch- en acht in de controlegroep.³

Discussie

In de SCRATCH-studie werden er meer kinderen geboren in de scratch- dan in de controlegroep. Gedurende de follow-up was het absolute risicoverschil constant tussen de 4,6% en 5,1%, maar dit verschil was statistisch niet significant. De betrouwbaarheidsintervallen geven aan dat het 'echte' verschil tussen scratch en niet-scratch met 95% zekerheid tussen de -1,2%-punt en de +11,4%-punt ligt. Op basis van deze marge is het dus goed mogelijk dat een scratch bij vrouwen met één mislukte IVF/ICSI-cyclus wel een positief effect heeft. De resultaten van eerder gepubliceerde RCT's zijn wisselend. Onze bevindingen komen overeen met die van drie recente studies,⁴⁻⁶ terwijl een Belgische studie een hoger risico op miskramen toonde,⁷ en de grootste studie tot nu toe exact gelijke kansen op een levend geboren kind vond.⁸ Deze RCT's verschillen allemaal in studiedesign: ieder onderzocht een andere populatie, type behandeling en timing van de scratch. De studies die de scratch in de mid-luteale fase verrichtten toonden vergelijkbare resultaten als de SCRATCH-studie, maar of er een verband bestaat kan nu nog niet geconcludeerd worden. Momenteel voeren wij een individual participant data meta-analysis (IPD-MA) uit, waarin we met name onderzoeken of er bepaalde subgroepen zijn die

Tabel 1. Pregnancy outcomes - Intention to treat analysis

	Scratch (n=467)		Control (n=466)		RR	95% CI
2nd fresh IVF/ICSI treatment (i.e. 1st after randomisation) ^a						
Biochemical pregnancy	153	(32.9%)	130	(28.2%)	1.17	0.96-1.42
Clinical pregnancy	126	(27.1%)	111	(24.1%)	1.13	0.90-1.40
Ongoing pregnancy	112	(24.1%)	94	(20.4%)	1.18	0.93-1.51
Live birth ^{b, c}	110	(23.7%)	88	(19.1%)	1.24	0.96-1.59
		<i>Live birth Risk Difference</i>			4.6%	-0.7% - +9.9%
Biochemical pregnancy loss ^d	27	(17.6%)	19	(14.6%)	1.21	0.71-2.07
Miscarriage ^e	14	(11.1%)	17	(15.3%)	0.73	0.38-1.40
2nd full IVF/ICSI treatment (i.e. 1st after randomisation) ^a						
Biochemical pregnancy	207	(44.5%)	187	(40.6%)	1.10	0.95-1.28
Clinical pregnancy	175	(37.6%)	161	(34.9%)	1.08	0.91-1.28
Ongoing pregnancy	152	(32.7%)	139	(30.2%)	1.08	0.90-1.31
Live birth ^b	149	(32.0%)	132	(28.7%)	1.12	0.92-1.36
Cumulative 12 months follow-up ^f						
Biochemical pregnancy	271	(58.0%)	240	(51.5%)	1.13	1.00-1.27
Clinical pregnancy	234	(50.1%)	211	(45.3%)	1.11	0.97-1.27
Ongoing pregnancy	208	(44.5%)	186	(39.9%)	1.12	0.96-1.30
Live birth ^b	202	(43.3%)	178	(38.2%)	1.13	0.97-1.32
		<i>Live birth Risk Difference</i>			5.1%	-1.2% - +11.4%
Singleton	191	(94.6%)	170	(95.5%)		
Twin	11	(5.4%)	8	(4.5%)		

Data are presented as number (%). RR, risk ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

a Data was missing for 2 in scratch group and 5 in control group because of loss to-follow-up, and 1 in control group was lost after reaching ongoing pregnancy.

b Loss of ongoing pregnancy occurred in 12 women during 12 month follow-up. 6 in scratch: termination of pregnancy (4), intra-uterine fetal death (2). 6 in control: termination of pregnancy (3), intra-uterine fetal death (2), extreme premature birth (1).

c Modes of conception: natural conception leading to live birth occurred in 6 women (3 in scratch and 3 in control). In addition, 1 participant in the control group had a natural conception but became lost to follow-up after reaching ongoing pregnancy. Escape IUI leading to live birth occurred in 1 woman in the control group.

d Calculated using the number of biochemical pregnancies as denominator

e Calculated using the number of clinical pregnancies as denominator.

f Conservative analysis, i.e. data is based on all participants (n=933) and participants who were lost to follow-up (n=44) were regarded as not pregnant/no live birth.

juist wel of geen baat hebben bij de scratch, en of de timing van de scratch een rol speelt in de kans op een levend geboren kind.⁹

Betekenis voor de klinische praktijk

Er bestaat een reële kans dat een endometriumscratch voorafgaand aan de tweede verse IVF/ICSI-behandeling de kans op een levend geboren kind met 4,6-5,1 %-punt vergroot - zowel na de verse cyclus na randomisatie als in de twaalf maanden daarna. Er bestaat echter ook nog een kans dat een scratch geen of zelfs een klein negatief effect heeft. Daarnaast is het nog onduidelijk of het effect verschilt in bepaalde subgroepen, en of de timing van de scratch uitmaakt. Daarom is het nog te vroeg om scratchen als routine in de dagelijkse praktijk aan te bieden. Naar verwachting zal de IPD-MA ons binnenkort uitsluitsel gaan geven.

Referenties

1. Stichting Landelijke Infertiliteit Registratie. *Landelijke IVF-cijfers 2019*. <https://www.degynaecoloog.nl/wp-content/uploads/2021/02/IVF-landelijk2019.pdf> (2019).

- Koot, Y. E. M. & Macklon, N. S. *Embryo implantation: Biology, evaluation, and enhancement*. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 25, 274-279 (2013).
- van Hoogenhuijze, N. E. et al. *Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH)*. *Hum. Reprod.* 1-12 (2020) doi:10.1093/humrep/deaa268.
- Olesen, M. S. et al. *Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: a multicenter randomized controlled trial*. *Fertil. Steril.* 112, 1015-1021 (2019).
- Berntsen, S. et al. *Endometrial scratch injury with office hysteroscopy before IVF/ICSI: A randomised controlled trial*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 252, 112-117 (2020).
- Mak, J. S. M. et al. *The effect of endometrial scratch on natural-cycle cryopreserved embryo transfer outcomes: a randomized controlled study*. *Reprod. Biomed. Online* 35, 28-36 (2017).
- Mackens, S. et al. *Follicular-phase endometrial scratching: a truncated randomized controlled trial*. *Hum. Reprod.* 1-9 (2020) doi:10.1093/humrep/deaa018.
- Lensen, S. et al. *A Randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization*. *N. Engl. J. Med.* 380, 325-334 (2019).
- Hoogenhuijze, N. Van et al. *International prospective register of systematic reviews Study protocol: endometrial scratching in women trying to conceive from in vitro fertilization a collaborative individual participant data meta-analysis Citation Review question Participants / popu.* 1-4 (2017).

Centrum-specifieke modellen voorspellen de kans op zwangerschap van dag-3-embryo's

drs. E.S. van Marion *Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde, Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus MC*

dr. E.B. Baart *Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde, Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus MC*

dr. M. Santos *Afdeling Voortplantingsgeneeskunde, Reinier de Graaf Groep*

drs. L. van Duijn *Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus MC*

dr. E.J.P. van Santbrink *Afdeling Voortplantingsgeneeskunde, Reinier de Graaf Groep,*

prof.dr. R.P.M. Steegers-Theunissen *Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus MC*

prof.dr. J.S.E. Laven *Subafdeling Voortplantingsgeneeskunde, Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus MC*

prof.dr. M.J.C. Eijkemans *Afdeling Biostatistiek, UMC Utrecht*

Studievraag

Kunnen we twee klinisch toepasbare centrum-specifieke time-lapse predictiemodellen maken, die de zwangerschapskans voor zowel enkele als dubbele embryotransfer (SET en DET) voorspellen?

Wat is al bekend?

Time-lapse embryo-incubatie is een semi-kwantitatieve manier om pre-implantatie embryo-ontwikkeling te bestuderen. Studies met wisselende patiëntenaantallen en verschillende statistische benaderingen hebben geleid tot centrum-specifieke of algemeen bruikbare embryo selectie modellen.^{1,2,3} Een probleem is dat data van DET's resulterend in één geïmplantieerd embryo in eerdere studies altijd geëxcludeerd zijn. Het eerder ontwikkelde Embryo-Uterus statistisch model (EU-model) kan dit probleem verhelpen door zowel koppel- en cyclusleveffecten te combineren met embryoleveffecten.^{4,5}

Studiedesign, -grootte en -duur

Dit is een retrospectieve studie van koppels (n=1770) die een *in vitro* fertilisatie (IVF) behandeling ondergingen in het Erasmus MC (kliniek A) of in het Reinier de Graaf ziekenhuis (kliniek B) tussen 2012 en 2019, resulterend in 2058 verse embryo transfers.

Participanten/materialen, setting, methodes

Embryo's werden gekweekt in de EmbryoScope™ time-lapse incubator en de timing van de verschillende ontwikkelingsstappen tot en met het achtcellig stadium werden geannoteerd. Het EU-model werd gebruikt, met het aantal vruchtzakken als uitkomstvariabele.

Belangrijkste resultaten

Backwardselectie werd uitgevoerd met $P < 0,3$. Dit resulteerde in model A (kliniek A) met de volgende parameters: vrouwelijke leeftijd, de duur van het interval tussen het twee- en het driecellig stadium (t3-t2) en het vier- en het vijfcellig stadium (t5-t4). Model B (kliniek B) bevatte dezelfde parameters, met als toevoeging de tijd tot aan het tweecellig stadium (t2). Interne validatie door middel van bootstrapping liet zien dat model A wat overfit was, met een calibratie slope van 0,77 en een concordance statistic (c-statistic) van 0,60. De interne validatie van model B liet een minimale

overfitting zien met een calibratie slope van 0,92 en een c-statistic van 0,65. Model A kon de zwangerschapskans voorspellen in de dataset van kliniek B met een area under the curve (AUC) van 0,65 (95% CI: 0,61-0,69) en adequate calibratie (calibratie slope 1,22 95% CI: 0,90-1,56). Model B kon de zwangerschapskans voorspellen in de dataset van kliniek A met een AUC van 0,60 (95% CI: 0,56-0,65; calibratie slope 0,67, 95% CI: 0,42-0,94).

Limitaties, redenen voor voorzichtigheid

Model A presteerde adequaat tijdens externe validatie op data van kliniek B. Daarom lijkt model A ook toepasbaar in andere IVF-klinieken. Echter, voor implementatie van dit model zal eerst validatie op een centrum-specifieke dataset van de betreffende IVF-kliniek moeten worden uitgevoerd.

Bredere implicaties van de bevindingen

Om de ontwikkeling van time-lapse embryoselectiemodellen verder te verbeteren is het belangrijk om de gebruikte methoden te delen, zodat toegewerkt kan worden naar modellen met minder bias en betere prestaties. Onze studie laat de meerwaarde zien van het gebruik van een al bestaand multivariabel EU-regressiemodel. Daarnaast personaliseert de toevoeging van vrouwelijke leeftijd dit model verder. Onze modellen kunnen bijdragen in de keuze tussen SET of DET en ook in het selecteren van het embryo met het grootste implantatiepotentiaal.

Referenties

- Basile N, Vime P, Florensa M, Aparicio Ruiz B, Garcia Velasco JA, Remohi J, Meseguer M. *The use of morphokinetics as a predictor of implantation: a multicentric study to define and validate an algorithm for embryo selection.* Hum Reprod 2015;30: 276-283.
- Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsoe KM, Ramsing NB, Remohi J. *The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation.* Hum Reprod 2011;26: 2658-2671.
- Petersen BM, Boel M, Montag M, Gardner DK. *Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3.* Hum Reprod 2016;31: 2231-2244.
- Roberts SA. *Models for assisted conception data with embryo-specific covariates.* Stat Med 2007;26: 156-170.
- Speirs AL, Lopata A, Gronow MJ, Kellow GN, Johnston WI. *Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer.* Fertil Steril 1983;39: 468-471.



Mieke Kerkhof

'Het is niet onopgemerkt gebleven...'

(Uit: De Avonden, Gerard Reve)

Nu niet denken dat ik mezelf in uw aanzien wil verhogen. Het is beslist niet mijn bedoeling om mezelf eens even heel breed op de kaart te zetten of anderszins te pochen. Ik wil in deze column een lans breken voor een talent dat u allen bezit. Namelijk: het pure waarnemen. Het gebruiken van uw zintuigen, gecombineerd met uw warme doktershart, kan leiden tot fijne intermenselijke tafereelen. Hier volgen enkele voorbeelden:

1. Tweede Paasdag loop ik 8.58 uur de afdeling op, om de dienst over te nemen. Ik zie een vrouw in een rolstoel, met een bakje op schoot, witte zakdoek erover, aangeduwd door haar partner, liftwaarts gaan. In het bakje bevindt zich een levenloze foetus met trisomie 13, door iatrogen toedoen eerder geboren. De gezichten van beiden staan treurig.
2. Een patiënte van mij wordt 40 jaar. Zij is landelijk bekend als cabaretier en columnist. Sinds kort is ze ook 'Beslisbomenmaker des Vaderlands' in *de Volkskrant*.
3. Een coassistent met het Y-chromosoom brengt voor het eerst met trillende handen een speculum in en instrueert de vrouw in kwestie op niet alledaagse wijze: 'Mevrouw, hier kom ik', zegt ie.
4. Een arts-assistent schrijft zijn eerste sollicitatiebrief om een opleidingsplaats te veroveren.
5. Via Mijn Werklijst (HIX), beter bekend als de schutting waarover alle denkbare gremia dagelijks diverse opdrachten gooien, bereiken mij e-consulten. Meerdere patiënten sturen mij foto's van thuis verloren vliesresten, *decidual casts*, stolsels, klodders fluor en van een gedecapiteerde foetus.

Zomaar een opsomming uit het leven van een doorsneegynaecoloog.

Ad 1. Ik groet deze, voor mij, onbekende mensen, loop met hen mee naar de lift, druk op het knopje BG, zwaai naar hen en zeg dat ze altijd kunnen bellen met de afdeling als er de komende dagen problemen rijzen.



Ad 2. Ik feliciteer Katinka Polderman met haar respectabele leeftijd via Twitter. Zelf had ze aldaar al kond gedaan van haar nieuwe leeftijd. Ze reageerde met een hilarische tweet (zie foto*).

Ad 3. Ik adviseer de jonge dokter om dit nooit meer zo te formuleren. Ik leg uit dat er mogelijk aan het hoofdeind een associatie kan ontstaan met het orgasme en we schieten allebei in een onbedaarlijk lachen.

Ad 4. Ik help de arts-assistent met de sollicitatiebrief. Vier versies later is er een redelijk leesbaar pleidooi ontstaan en enige tijd later appt hij me dat hij op gesprek mag komen.

Ad 5. Na aandachtige bestudering van de diverse foto's antwoord ik alle e-consultinzenders met de mededeling dat het 'normaal' is en dat afwachten de beste optie is. De mevrouw die de foto van de foetus stuurde heb ik gebeld en *tender love and care* gegeven.

'Ik gebruik geen hoofdletters, dan ben ik sneller thuis', las ik laatst in een minibiografie op Twitter. Hetzelfde geldt voor bovenstaand lijstje. Je zou denken 'niets meer aan doen'. Steek je neus er niet in, bemoei je nergens mee, je bent een uur eerder bij je familie.

Doe je er wel iets mee, geef je aandacht, dan betaalt het zich onherroepelijk terug. Je zal een gigantisch *boomerang*-effect ervaren. Het is niet *evidence-based*, sterker nog: je hoeft er niet eens dokter voor te zijn. En toch denk ik dat het een fundamenteel onderdeel ervan is. Oprechte aandacht en empathie, kijk de mensen in de ogen, kom achter die computer vandaan. Het is win-win, geloof me en, mijns inziens, de beste burnoutpreventie die er voor handen is.

*Katinka Polderman gaf toestemming voor publicatie.

Intervene or Interfere? Variations in Childbirth Interventions and Episiotomy in Particular

Promovenda **Anna Seijmonsbergen-Schermers** | promotoren **prof. dr. A. de Jonge**, **prof. dr. F.G. Schellevis** |
co-promotor **prof. dr. T.H. van den** | 08-12-2020, Vrije Universiteit Amsterdam

Waar gaat je proefschrift over?

Mijn proefschrift laat zien dat er ongewenste variatie is in het gebruik van geboorte-interventies, zowel tussen dertien landen in verschillende werelddelen als tussen de twaalf provincies in Nederland. Binnen Nederland was de variatie het grootst voor het type pijnbestrijding, de betrokkenheid van een kinderarts postpartum, bijstimulatie en episiotomie. Daarnaast gaat dit proefschrift over episiotomie en hechttechnieken. In een eerstelijns populatie zagen we dat episiotomie is geassocieerd met een langdurige uitdrijving en een poliklinische bevalling. Vrouwen met een episiotomie hadden vaker ruim bloedverlies en vaker pijnklachten postpartum dan vrouwen met een tweedegraadsruptuur. De visie op episiotomie van zowel eerste- als tweedelijnszorgverleners is van invloed op het wel of niet zetten ervan. De besluitvorming wordt in grote mate op de eigen klinische expertise gebaseerd, terwijl er over het algemeen geen informeel consent wordt gevraagd voor een episiotomie.

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

Mijn proefschrift laat zien dat sommige interventies overall in Nederland ongeveer even vaak worden gebruikt, maar dat dit voor andere interventies niet het geval is. Voor de episiotomie weten we nu dat visieverschillen van invloed zijn en dat er in vergelijkbare casussen door verschillende zorgverleners verschillende beslissingen worden genomen. Omdat deze verschillen zo groot zijn, is het belangrijk dat we als zorgverleners kritischer reflecteren op ons eigen handelen, vaker in gesprek gaan met andere zorgverleners over hun besluitvorming en de vrouw hierin meer betrekken.



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

Het is belangrijk dat zwangere vrouwen al tijdens de zwangerschap uitleg krijgen over indicaties voor het zetten van een episiotomie en andere obstetrische interventies. Ook moeten vrouwen weten dat er verschillen bestaan tussen individuele zorgverleners. Zorgverleners dienen tijdens de zwangerschap het individuele perspectief van de vrouw op het gebruik van de episiotomie en andere interventies te inventariseren, en goede uitleg te geven over het doel van deze interventies. Daarnaast is het belangrijk dat wetenschappers, klinieken en individuele zorgverleners streven naar het voorkomen van onnodige interventies, inclusief de episiotomie, en zoeken naar minder schadelijke alternatieven.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij?

Grote variatie zonder goede verklaring is een signaal dat interventies in sommige gevallen te weinig en in andere gevallen teveel worden gebruikt. In landen met goede toegang tot zorg en voldoende middelen neigt de balans vaker naar teveel dan te

weinig interventies. In mijn proefschrift zagen we dat regio's en landen met een lagere frequentie van interventies geen slechtere uitkomsten hadden. Daarnaast doen verschillende correlaties vermoeden dat in sommige landen en regio's een sterkere neiging tot interveniëren aanwezig is. Dit is geen zinnige en zuinige zorg en kan bovendien leiden tot meer somatische en psychosociale schade bij moeder en kind. De soms sterke focus op het voorkomen van nadelige uitkomsten zou verbreed moeten worden naar het bieden van waardevolle zorg aan alle vrouwen.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Er is meer wetenschappelijke onderbouwing nodig voor de doelmatige toepassing van ingrepen waarvan het gebruik sterk varieert. Daarnaast moet bestaande wetenschappelijke onderbouwing geïmplementeerd worden, hetgeen zal leiden tot een afname van zowel overmatig als te weinig gebruik van interventies.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie en wat was je antwoord daarop?

De vraag of je kunt stellen dat verloskundigen vaker aan de kant van te weinig interventies zitten en gynaecologen vaker aan de kant van teveel. Mijn proefschrift laat zien dat je dat niet kunt stellen. Het is goed verklaarbaar dat er meer interventies worden toegepast in de tweede lijn. Praktijkvariatie is echter aanwezig in zowel eerste als tweede lijn. Een vrouw die in een provincie met een hoge frequentie episiotomieën woont, heeft zowel in de eerste als de tweede lijn een hogere kans daarop. Ook zagen we dat de neiging tot interveniëren bij zowel eerste- als tweedelijnszorgverleners aanwezig was, net als een meer fysiologische terughoudende visie.

Update consortiumstudies 2021 deel 1

drs. A.A. de Ruigh *redacteur*

dr. A.W. Kastelein *redacteur*

In deze UNO-rubriek geven we een overzicht van de consortiumstudies binnen de Pijler Obstetrie. Daar waar er in sommige onderzoeken goed geïncludeerd wordt, vallen de inclusiecijfers voor andere onderzoeken tegen. Met (hopelijk) het einde van de coronacrisis in zicht willen we de consortiumstudies weer onder uw aandacht brengen. Doet uw centrum mee, vergeet geschikte proefpersonen dan niet te includeren!

In tabel 1 vindt u een overzicht van beknopte studie-informatie en de meeste recente inclusieaantallen. Voor meer informatie gaat u naar www.zorgevaluatienederland.nl. De laatste maanden vallen de inclusies voor de APOSTEL 8-studie tegen. Daar waar er eind 2020 25-30 inclusies per maand plaatsvonden, zijn het er nu slechts 15 per maand. Het is voor de onderzoekers niet duidelijk waar dit

precies aan ligt. Hierbij dus nogmaals de oproep aan deelnemende centra om bij een dreigende vroeggeboorte tussen de 30 en 34 weken te denken aan de APOSTEL 8-studie.

De inclusies voor de DRIGITAT-studie (met name de RCT) blijven helaas erg achter met het aantal gehoopte inclusies per maand. De CEPRA-studie is sinds begin dit jaar in andere centra van start gegaan, waarbij de reeds gestarte centra het over het algemeen eigenlijk al erg goed doen. De inclusie-aantallen per maand moeten nog wel omhoog, maar het heeft altijd even tijd nodig voor een klinische studie tot de routine van de dag behoort. Vorig jaar schreven we in deze rubriek over beide onderzoeken (Nederlands onderzoek naar foetale groeirestrictie: DRIGITAT en CEPRA-trial, NTOG 2020 #8). Zie dit artikel voor meer achtergrondinformatie over deze onderzoeken en in de tabel voor een samenvatting en de meest recente inclusieaantallen.

ZonMw-inclusieversnellersubsidie

De TANGO-DM Zorgevaluatie heeft enige tijd geleden de inclusieversnellersubsidie ontvangen. Deze subsidie wordt met name ingezet om het bereik van de studie effectief uit te breiden naar de eerste lijn. Zo wordt er een onderzoekcoördinator ingezet en zullen extra kosten die in de eerste lijn worden gemaakt vergoed kunnen worden. Hiermee worden barrières voor studiedeelname hopelijk weggenomen. Inclusieversnelling blijft voornamelijk uit, waarbij er ook een COVID-19-effect lijkt te spelen. Hierdoor is het nog niet goed gelukt om de eerste lijn betrokken te krijgen.

In de volgende UNO-rubriek presenteren we een overzicht van de consortiumstudies binnen de Pijlers (benigne/oncologische) Gynaecologie en Voortplantingsgeneeskunde.

Studie Acronym	Inclusies	Vraagstelling	Populatie	Opzet	Interventie vs. controle	Primaire uitkomstmaat
APOSTEL 8	Beoogd: 1514 Behaald: 374	Effectiviteit van tocolyse bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen AD 30 en 34 weken	Dreigende vroeggeboorte tussen AD 30 en 34 weken	Multicenter dubbel-geblindeerde placebo gecontroleerde RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Atosiban (intraveneus 48 uur) vs. placebo	Ernstige neonatale morbiditeit en perinatale mortaliteit
CEPRA	Beoogd: 2160 Behaald: 94	Verbeterd de neonatale uitkomst in zwangerschappen met minder leven voelen en een abnormale CPR (<1.1) door binnen 16 uur de start van de bevalling na te streven?	AD 37+0 t/m 40+6 Eenlingzwangerschap in hoofdligging met minder leven voelen, normaal geschat gewicht (groei >p10) en normaal CTG	Cluster gerandomiseerde multicenter studie	Inleiden op basis van CPR vs. normaal obstetrisch beleid	Samengestelde neonatale uitkomst: Perinatale mortaliteit, Apgar <7 (5min), pH <7.10, spoed bevalling vanwege foetale nood en ernstige neonatale morbiditeit
DRIGITAT	COHORT Beoogd: 754 Behaald: 478 RCT Beoogd: 185 Behaald: 29	Verbeterd de lange-termijn neurologische ontwikkeling in zwangerschappen gecompliceerd door SGA en een abnormale CPR (<1.25) door de bevalling na te streven?	Cohort van vrouwen met een SGA-zwangerschap vanaf AD 32 weken met een <i>nested</i> RCT indien de CPR/UCR afwijkend wordt	Multicenter cohort studie met <i>nested</i> RCT	Inleiding (vanaf 34 weken indien EFW/AC<p3, vanaf 36 weken indien EFW/AC p3-p10) vs. afwachtend beleid (inleiding vanaf AD 38 weken)	Neuromotorische ontwikkeling op tweejarige leeftijd (<i>Bayley-III</i>)

Studie Acronym	Inclusies	Vraagstelling	Populatie	Opzet	Interventie vs. controle	Primaire uitkomstmaat
PC	Beoogd: 400 Behaald: 209	Evalueren 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 <i>open label non inferior</i> multicenter RCT	Pessarium vs. cerclage	Vroeggeboorte < AD 32 weken
PRERISK	Beoogd: 864 Behaald: 270	Kunnen we met behulp van de Prerisk calculator (gebaseerd op sFlt/PIGF ratio, zwangerschapsduur en EKR) veilig het aantal onnodige opnames verminderen bij zwangere vrouwen met of verdenking op pre-eclampsie	Zwangere vrouwen met een eenling zwangerschap mét of verdenking op pre-eclampsie en een zwangerschapsduur tussen 20 en 37 weken	Multicenter non-inferiority RCT met een kosten effectiviteitsanalyse	Beleid op geleide van de PreRisk calculator vs. het normale obstetrische beleid	1. Samengestelde uitkomstmaat maternale en foetale complicaties 2. Verschil in aantal en duur van de opname(s)
QP	Eenlingen Beoogd: 628 Behaald: 555 Meerlingen Beoogd: 332 Behaald: 211	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 (<38mm) 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 uitkomst maat van <i>adverse neonatal outcomes</i> (zowel mortaliteit als morbiditeit)
SUGAR-DIP	Beoogd: 808 Behaald: 552	Effect van orale antidiabetica vs. insuline op de incidentie van LGA bij GDM	Eenling graviditeit, AD tussen 16 en 34 weken met GDM en indicatie voor medicamenteuze behandeling	Multicenter, open label non-inferiority RCT	Orale antidiabetica (metformine en eventueel daarbij glibenclamide) vs. standaard behandeling met insuline	<i>Large-for-gestational-age</i> (geboortegewicht >90e percentiel)
TANGO-DM	Beoogd: 2520 Behaald: 452	(Kosten)effectiviteit van intensieve behandeling van GDM, in vergelijking met normale obstetrische zorg in vrouwen met een discordante waarde van de OGTT*	Eenling graviditeit, AD tussen de 16 en 32 weken, zonder pre-existente diabetes mellitus. Bij de OGTT één (of meer) discordante waarde*	Multicenter, open-label RCT	Intensieve behandeling van GDM, oa. meten van bloedglucosewaarde, dieetadviezen, en zo nodig medicatie vs. de normale obstetrische zorg	<i>Large for gestational age</i> (geboortegewicht >90e percentiel)

Afkortingen: AC; abdominale circumferentie, AD; amenorroeduur, CPR; cerebro-placentaire ratio, EFW; estimated fetal weight, EKR; eiwit-kreatinine ratio, GDM; gestational diabetes mellitus, OGTT; orale glucose tolerantie test, RCT; randomized controlled trial, sFlt/PIGF ratio; soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio, SGA-zwangerschap; small for gestational age-zwangerschap, UCR; umbilico cerebral ratio.

* Discordantie is op basis van de nieuwe WHO criteria van 2013 vs. de oude WHO criteria van 1999. Discordante OGTT: nuchtere glucose ≥ 5.1 en <7.0 en/of 1 uurs glucose ≥ 10.0 en/of 2 uurs glucose ≥ 7.8 en <8.



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

GBS-ziekte in pasgeborene heeft gevolgen tot de puberteit

De Groep-B-Streptokok (GBS) is de belangrijkste verwekker van ernstige neonatale infecties zoals meningitis, sepsis en pneumonie. In 1998 werd in Nederland de richtlijn 'Preventie en behandeling van *early onset* neonatale infectie' ingevoerd, waarbij intrapartum antibioticaprofylaxe wordt gegeven aan vrouwen met maternale risicofactoren, om *early onset* GBS-infecties bij pasgeborenen te voorkomen. Echter heeft de invoering van deze richtlijn er niet toe geleid dat de ziekte afnam; de incidentie van GBS-sepsis bij pasgeborenen is zelfs gestaag toegenomen in Nederland.¹ Deze toename is met name te wijten aan de opkomst van een hypervirulent genetisch GBS-subtype (clonal complex 17 (CC17-A1)).¹ Daarnaast doet intrapartum antibioticaprofylaxe niets op de *late onset* GBS-infecties en ook de incidentie hiervan neemt toe. Tot voor kort was het onduidelijk wat de langetermijnevolgen waren van het doormaken van een GBS-infectie als neonaat. In een gematched cohort van kinderen die GBS-ziekte hebben doorgemaakt in de eerste levensmaanden en kinderen met een vergelijkbare zwangerschapsduur, geslacht en geboortemaand/jaar maar zonder GBS-ziekte zijn de lange termijn uitkomsten van GBS-ziekte onderzocht in Nederland en Denemarken. In Nederland werd er een significant hoger sterftecijfer (7,6%) gezien onder kinderen die GBS-ziekte hadden doorgemaakt vergeleken met de controlegroep (1,7%).¹ Met name prematuriteit en meningitis waren geassocieerd met hogere sterftecijfers. Daarnaast was er een grotere kans op neurologische ontwikkelingsstoornissen en ondersteuning op school/speciaal onderwijs na het doormaken van GBS-ziekte. Op de leeftijd van tien jaar ging 8% van de kinderen die een GBS-sepsis en 12% van de kinderen die een GBS-meningitis hadden doorgemaakt naar het speciaal onderwijs, in vergelijking met maar 3% van de niet-blootgestelde controles.² Het vaccineren van de moeder tegen de GBS-bacterie is een veelbelovende

nieuwe strategie om GBS-ziekte in pasgeborenen te voorkomen. In Nederland heeft een trivalent geconjugerd polysaccharidevaccin (tegen serotype Ia, Ib en III) de potentie om 87% van de invasieve GBS-ziekte bij jonge baby's te voorkomen.¹ Een recente kosteneffectiviteitsanalyse toont aan dat het vaccin kosteneffectief is in aanvulling op en kostenbesparend als vervanging van de huidige richtlijn.³ Samenvattend is invasieve GBS-ziekte gedurende de eerste maanden van het leven een toenemend probleem in Nederland met verstrekkende gevolgen op de lange termijn. Volgens de huidige richtlijn worden er op dit moment (te) veel gezonde vrouwen en kinderen behandeld met antibiotica terwijl ook veel zieke kinderen pas (te) laat worden herkend. De toekomst ligt bij een betere risicofratificatie met niet-invasieve screeningstesten (biomarkers in navelstrengbloed, bedside PCR-sneltesten) als aanvulling op de huidige richtlijn en betere preventie door middel van eerder genoemde maternale vaccinatie tegen GBS.

Merel van Kassel

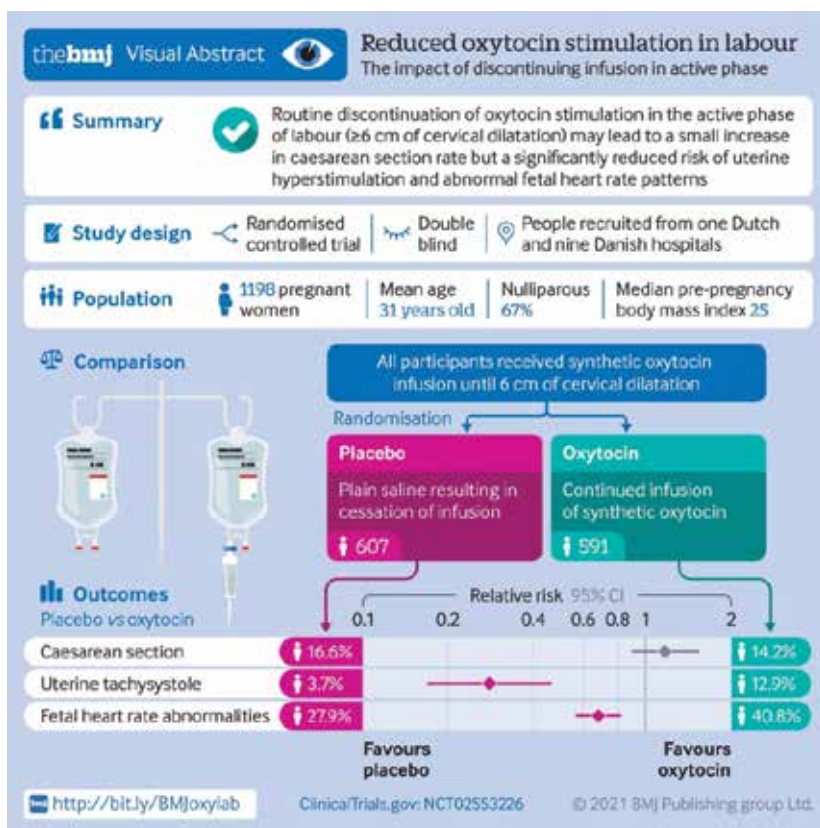
Referentie

1. MN van Kassel, G de Boer, SAF Teeri, D Jamrozy, SD Bentley, MC Brouwer, A van der Ende, D van de Beek, MW Bijlsma. *Molecular epidemiology and mortality of group B streptococcal meningitis.*
2. *Infant sepsis in the Netherlands: a 30-year nationwide surveillance study.* Lancet Microbe. 2021; 2(1): e32-e40

Inleiding van de baring: oxytocine stoppen in de actieve fase een goed idee?

Wereldwijd en ook in Nederland wordt ongeveer 25% van alle a terme zwangeren ingeleid. Vaak wordt hierbij oxytocine intraveneus gebruikt. Hierbij wordt gestreefd naar een goede voortgang van de baring zonder het optreden van hyperstimulatie met mogelijk nadelige gevolgen voor moeder en kind. Een standaardschema voor oxytocinestimulatie voor elke barend bestaat helaas (nog) niet. Recente meta-analyses gebaseerd op niet geran-

domiseerde studies suggereren dat stoppen van syntocinon in de actieve fase van de bevalling kan resulteren in minder keizersneden met indicatie foetale nood secundair aan hyperstimulatie. De CONDISOX-trialgroep (Denemarken en Nederland) voerde recent een trial uit waarbij vrouwen (primipara en multipara) werden gerandomiseerd tussen continueren of stoppen van oxytocine op het moment dat er sprake was van gebroken vliezen, minimaal 6 centimeter ontsluiting en minimaal drie contracties per 10 minuten. Indien sprake was van trage progressie van de ontsluiting (<2 centimeter in 4 uur), indaling (2 centimeter onder spina ischiadica in 3 uur) dan wel uitdrijving (uitdrijving > 2 uur) mocht oxytocine in de 'stop'-groep weer worden herstart. De primaire uitkomstmaat was het aantal keizersneden in beide groepen, waarbij de verwachting was dat dit percentage hoger zou liggen in de groep waarbij oxytocine niet werd gestopt. Er waren 607 vrouwen in de stopgroep en 593 in de continue-oxytocinegroep. Het percentage keizersneden was niet significant verschillend in beide groepen: 16,6% versus 14,2% (relatief risico 1,17, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,90 tot 1,53). Stoppen met oxytocine was geassocieerd met een langere duur van de bevalling (mediaan van randomisatie tot bevalling 282 v 201 min; P<0,001), een afgenomen risico op hyperstimulatie (3,7% v 12,9%; P<0,001) en een afname van het percentage abnormale CTG's (27,9% v 40,8%; P<0,001). Echter de morbiditeit van moeder (bijvoorbeeld fluxus>1000 ml) en kind (bijvoorbeeld Apgar-score<4-7, pH arteria umbilicalis 7-7,10, opname NICU) was vergelijkbaar in beide groepen. Bovendien werd bij de helft (51,2%) van de vrouwen in de stopgroep alsnog oxytocine herstart. Er werd een subgroepanalyse verricht op basis van pariteit. Het percentage keizersneden in vaginale multipara was 7,5% (11/147) in de stopgroep 0,6% (1/155) in de continue groep (relatief risico 11,6, 1,15 tot 88,7). Reden voor de keizersneden werd niet genoemd voor deze subgroep. Oxytocine stoppen in de actieve fase lijkt op basis van deze gerandomiseerde studie dus geen klinische voor-



delen te hebben voor moeder en kind, ook niet voor vaginale multipara. RvdL

Referentie

Continued versus discontinued oxytocin stimulation in the active phase of labour (CONDISOX): double blind randomised controlled trial. Sidsel Boie, Julie Glavind, Niels Uldbjerg, Philip J Steer, Pinar Bor, on behalf of the CONDISOX trial group. BMJ 2021;372: n716.

Antwoorden Gynfeud 5

Antwoord op vraag 1:

Geminus is een bijvoeglijk naamwoord en betekent tegelijk geboren/tweeling. Dus frater geminus: tweelingbroer. Proles geminus: kind/nakomeling van een tweeling. Zo begrijpen we ook dat er geschreven wordt: Gemini Caster en Pollux.

Gemellus is ook een bijvoeglijk naamwoord. Het is een verkleinwoord van geminus. Het betekent tegelijk geboren, maar wordt een enkele keer gebruikt als tweelingbroeder.

Het meervoud gemelli betekent dan mannelijke tweelingkinderen en gemellae/geminae zijn vrouwelijke tweelingkinderen, maar zo wordt het niet vaak gebruikt in het Latijn. Zie ook het Franse woord voor tweeling: *jumeaux*. In het Latijn werd het bijvoeglijk naamwoord gemellus of geminus vaak gekoppeld aan een zelfstandig naamwoord. Voorbeelden: fratres gemelli: tweelingbroeders en puerae gemellae: tweelingzusters. Tot slot een paar voorbeelden uit de praktijk, in de tijd dat het erfrecht erg belangrijk was:

- Fratres uterini: broers met dezelfde moeder maar van een andere vader
- Fratres consanguini: broers van dezelfde vader maar van een andere moeder

Antwoord op vraag 2:

Beide antwoorden kunnen goed zijn. Onder een strak CTG kan worden verstaan: een CTG met een verminderde variabiliteit (<5 bpm), maar in Zuidwest-Holland (Den Haag-Rotterdam) staat 'strak' ook voor: goed, netjes, fraai. Bijvoorbeeld: 'Ga je naar een feestje? Je ziet er strak uit!' Dus het is goed om in de kliniek afspraken hierover te maken en het woord strak in dit verband te vermijden.



©marcojanjansen.com

