VOLUME 134 AUGUSTUS 2021

ntog 05 2021

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met in dit nummer

- De tijdsduur tussen prematuur gebroken vliezen en de geboorte
- Abdominale transvesicale benadering voor mesh-erosie in de blaas
- Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland
- Een zwangere met fulminante sepsis op basis van Chlamydia-abortus
- Vruchtwaterembolie: een groot mysterie in de verloskunde
- Subfertiliteit na een sectio caesarea komt vaker voor dan je denkt!
- De Olympische gedachte en het coronavirus
- Hoe de DIGITAT follow-up een onmogelijke opgave werd

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
Floor Hinten, aios gynaecoloog
Wilbert Spaan, 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 #6 verschijnt 25 september 2021.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd 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
Een coupe van het placentaparenchym van een patiënte, pag. 250

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER
Gedeon Richter | *Cyclogest*
Norgine | *Angusta*
Besins Healthcare | *Oestrogel*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial
216 **De Olympische gedachte en het coronavirus**
dr. Annemijn Aarts

Bestuur NVOG
217 **Verschuiving van de CTG naar de eerste lijn**
dr. Jolise E Martens

Kort Nieuws
218 **Gezondheidsraad past voedingsadvies voor zwangeren aan | Combinatietest stopt per 1 oktober | Kleine aanpassing in de NHG-standaard Anticonceptie | Save the date! DMS-symposium | NVOG-activiteitenagenda | Toediening vitamine K aan zuigelingen aangepast | O wee | Beleid rondom 13-wekenecho | Oratie Thomas van den Akker global maternal health | Buitendag NVOG Werkgroep Historie op 5 november | Our man in Birmingham 9**

Actueel
220 **Behouden van fertiliteit voor vrouwen met FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2**
drs. M. Schaafsma, prof.dr. F. Amant, dr. N. van Trommel

Actueel
223 **Hoe de DIGITAT follow-up een onmogelijke opgave werd**
drs. L.A.J. Schreurs, dr. S.J. Gordijn, dr. W. Ganzevoort, prof.dr. S.A. Scherjon

Ingezonden
225 **Ingezonden bericht bij Gynfeud 3**
dr. C.A.H. (Ineke) Janssen
Gynfeud 6

Gynae Goes Green
226 **De groene tussenstand**
dr. Anne Timmermans

Commissie Gynaecoloog & Recht
227 **Nieuw of een oude bekende?**
Desirée Klemann, Yvonne Dabekausen

Concreto
228 **Gezond en veilig werken voor aios gynaecologie**
dr. M.W.M. Braakhekke, dr. A.S. Frenay, dr. G.A. Zoet, dr. F. Yarde

Koepel Kwaliteit
229 **Voortgang Registratie Commissie Obstetrie & Gynaecologie (RCO&G)**
de commissie RCO&G

Oorspronkelijke artikelen
232 **De tijdsduur tussen prematuur gebroken vliezen en de geboorte**
E.E.M. Vrolijk, L. Noben, dr. H.J. Niemarkt, dr. P.J. van Runnard Heimel

237 **Abdominale transvesicale benadering voor mesh-erosie in de blaas**
dr. A. Overbeek, drs. L.C. Gerbrandy-Schreuders, prof dr. J.P. Roovers, drs. C.R. Kowalik

245 **Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland**
drs. Vreni Bron, dr. Angelique van Dongen
Commentaar op 'Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland'

250 **Een zwangere met fulminante sepsis op basis van Chlamydia-abortus**
drs. M. Bensink, dr. P.H.P. Groeneveld, drs. A.C. Dutman, *et al*

255 **Vruchtwaterembolie: een groot mysterie in de verloskunde**
dr. T.A.J. Nijman, dr. T.P. Schaap, drs. A.F. Kallianidis, *et al*

258 **Subfertiliteit na een sectio caesarea komt vaker voor dan je denkt!**
drs. S.J.M. Klein Meuleman, dr. M.O. Verhoeven, dr. R. A. de Leeuw

Boekbespreking
262 **Update consortiumstudies 2021 deel 1**
Ank Louwes
Antwoorden Gynfeud 6

Column
264 ***Perfect Day* (Lou Reed)**
drs. Mieke Kerkhof

Hora Est
265 **The microcirculation in gynaecological disease**
A.W. (Arnoud) Kastelein

OB GYN
266 **(On)behandelde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en het risico op vroeggeboorte | De TUBA-studie | COVID en pre-eclampsie | Restrictief versus liberaal vullingsbeleid bij een milde fluxus postpartum**
dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteuren*

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. De NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

De Olympische gedachte en het coronavirus

dr. Annemijn Aarts *adjunct-hoofdredacteur*

De Olympische Spelen zijn in volle gang. Op moment van schrijven wonnen we meteen al zilver met handboogschieten, maar versloeg een onbekend Oostenrijks Alpenmeisje Annemiek van Vleuten bij het wielrennen, en wist Matthieu van der Poel niet dat het plankje weggehaald zou worden. Maar dat geeft niet. Want meedoen is bijna net zo belangrijk als winnen. Toch?

'Building a better world through sport' is hoe de grondlegger van de Olympic movement, Pierre de Coubertin (1863-1937), het had bedacht. De Olympische waarden bestaan uit excelleren, respect en vriendschap. Dit houdt in dat je altijd probeert de beste versie van jezelf te zijn en dat sport als instrument kan worden ingezet om een vreedzame en betere wereld te bouwen, door middel van solidariteit, teamgeest, en optimisme.[1]
De Australische roeicoach had deze nota echter even gemist. 'Out! Out', schreeuwde hij naar een Nederlandse roeister van de vrouwendubbelvier toen ze haar boot uit de loods wilde pakken. Na drie positieve coronatesten in het Nederlandse Olympische roeiteam zijn de resterende roeiers een paria geworden op het terrein. En zo weet het coronavirus ook basiswaarden van de Olympische Spelen, zoals solidariteit en teamgeest, te verstoren.

De zomer begon zo goed. De coronacijfers waren drastisch gedaald, het vaccinatietempo was na een nogal stugge start eindelijk op volle gang. Ook in het ziekenhuis waren de mondneuskapjes ineens verdwenen. Patiënten twijfelden zelfs of ze me niet weer de hand moesten schudden bij het binnenkomen en weggaan van mijn spreekuur (overigens een gebruik waar ik zonder moeite afscheid van heb genomen). De nachtclubs waren weer open en mensen hadden weer zin om, zwetend naast elkaar, lekker te dansen met Janssen. Ondanks alle RIVM-rekenmodellen verraste het coronavirus ons opnieuw. Nog nooit gingen de besmettingen zo rap omhoog, en bereikte het R-getal een hoogte zoals nooit tevoren. De deltavariant verspreidt zich nog gemakkelijker en veroorzaakt mogelijk meer ernstig zieken. De voorzichtige positieve noot in deze nieuwsberichten is dat de meeste zieken en IC-opnamen mensen lijken te zijn die (nog) niet waren gevaccineerd. Vaccinatie is dan hopelijk toch echt de sleutel. Desalniettemin buitelt men in politiek Den Haag weer over elkaar heen, schotelen de media nieuwe doemscenario's voor en neemt de maatschappelijke onrust weer toe.

Ramsey Nasr heeft een boekje geschreven met drie essays die de impact van het coronavirus op de maatschappelijke waarden en normen weergeeft.[2] Bij het uitbreken van het virus in voorjaar 2020 was er een aanvankelijke verzachting en saamhorigheidsgevoel, opgevolgd door verharding van de samenleving in de achtereenvolgende lockdowns. Hij beschrijft dat iedereen natuurlijk vanuit een ander (maatschappelijk) perspectief de situatie ervaart, maar dat solidariteit als waarde lijkt te zijn verdwenen en egocentrisme juist lijkt te zegenvieren. 'Het sluimerde al lang, maar sinds we inzagen dat het lockdowngedoe niét na de zomer voorbij zou zijn, dat er voorlopig géén vaccin, géén zekerheid zal zijn, lijkt het geduld opgeraakt.'
In de tussentijd is de zorg moe, maar gaat iedereen wel onvermoeibaar door. Want de IC's liggen misschien niet meer zo vol, er is nog wel heel veel inhaalzorg. Of er dreigt een andere ramp zoals een overstroming, wat het VieCuri ziekenhuis overkwam. Deze situatie toonde wel hoe de coronacrisis ons nog meer heeft geleerd om snel te schakelen en samen te werken. In no time namen andere ziekenhuizen de zorg voor hun patiënten zonder veel gedoe over. Over solidariteit en teamgeest gesproken.

Kortom, de coronacrisis heeft ons vermogen tot flexibiliteit behoorlijk op de proef gesteld. Mondkapje op, mondkapje af; en we laveren tussen geen, intelligente en strenge lockdowns met of zonder avondklok. De verwachting is dat dit virus (of één van de tig varianten) toch enige tijd onder ons zal zijn. Met deze gedachte hebben de Radbouduniversiteit en de Universiteit van Amsterdam net een twee jaar durend project gefinancierd gekregen door het NWO, *Adaptive systems based pandemic management to improve resilience of healthcare and society*. Onderzoekers gaan kijken naar de besluitvorming rondom de COVID-19-pandemie, en de gevolgen daarvan op de zorg en de samenleving. Het doel is om een vorm van management te ontwikkelen waarmee sneller in is te spelen op voortdurend veranderende omstandigheden.[3] Ik ben heel benieuwd welke lessen daaruit getrokken zullen worden.

Inmiddels hebben de Nederlandse roeiers het nakijken gegeven aan de Australische coach door een veelheid aan Olympische medailles voor het Nederlandse team te winnen. Ze hebben veerkracht getoond en geheel volgens de Olympische gedachte het beste uit zichzelf gehaald. Ik hoop dat met alle COVID-varianten die nog komen we als Nederlandse bevolking de Olympische gedachte ook na de Spelen wat langer kunnen vasthouden.

Referenties

1. Olympisme. www.nocnsf.nl
2. Ramsey Nasr. De fundamenten. 2021. De Bezige Bij, Amsterdam.
3. NWO, nieuwsbericht 7 juli 2021, Grant for adaptive pandemic management to improve resilience of healthcare and society | NWO.

Verschuiving van de CTG naar de eerste lijn

dr. Jolise E. Martens *vicevoorzitter NVOG-bestuur*

VWS en verzekeraars zijn ervan overtuigd dat de zorg goedkoper en efficiënter wordt wanneer deze meer door zorgprofessionals in de wijk ofwel dichtbij de patiënt wordt verleend. Alle medisch specialismen zullen in dat licht zorg gaan verschuiven naar andere zorgverleners. Ook de NVOG denkt na over hoe dat kan.

Leden zijn in de eigen regio al actief. Bijvoorbeeld in de verloskunde. Vaak is sprake van een gezamenlijk zorgpad waarbij de zorg in goede samenwerking met eerstelijnsverloskundigen wordt vormgegeven. In enkele regio's vindt zorgverschuiving plaats in een IGO, of worden er in het VSV afspraken gemaakt. Vanzelfsprekend zijn er koplopers, early adapters, volgers en tegenstanders.
Het is goed te realiseren dat succesvolle pilots in koploperregio's bedoeld zijn om reguliere zorg te worden. Een voorbeeld is de CTG. In een mail heeft het NVOG-bestuur en het pijlerbestuur FMG al gemeld dat het Zorginstituut heeft besloten om verloskundigen de CTG te laten uitvoeren. Ik hoor velen denken: Hoe kan dat nu? De CTG is een lastig te interpreteren hulpmiddel, waar wij na veel jaren ervaring nog dagelijks met elkaar over discussiëren. Hoe kan dit onderzoek een plaats in de eerste lijn krijgen en worden uitgevoerd door verloskundigen die waarschijnlijk nooit de volumes zullen halen die wij in onze praktijken hebben? Is dit een veilige ontwikkeling?

De afgelopen vijf jaar hebben gynaecologen en verloskundigen in de regio's Zwolle en Nijmegen samengewerkt in een pilot met CTG in de eerste lijn voor de indicatie minder leven, naderende serotiniteit en controle na een versie. Beide partijen hadden vertrouwen in deze ontwikkeling en zagen meerwaarde in de pilot voor zorg dichterbij huis en continuïteit van de zorgverlener. De pilots zijn door enthousiaste leden omarmd en uitgevoerd.
De twee pilots laten zien dat CTG's in de eerste lijn zijn uit te voeren mits er sprake is van een nauwe samenwerking tussen de eerste en tweede lijn. De betrokken gynaecologen hebben aangegeven de samenwerking te willen voortzetten. In de pilots werden goede uitkomsten behaald. Echter, de uitkomsten van niet-verwezen patiënten zijn niet gemonitord. Daarnaast is er geen onderzoek naar de inter- en intra-observariabiliteit gedaan.
De geslaagde experimenten waren aanleiding voor de KNOV om het Zorginstituut te verzoeken de CTG in de eerste lijn te verklaren tot 'reguliere zorg zoals verloskundigen die plegen te bieden'. De KNOV heeft zelfstandig een professionele standaard antenataal CTG ontwikkeld, een registratie van gekwalificeerde verloskundigen ontwikkeld en scholingsprogramma's opgesteld. De experimenten hebben daarmee landelijke opvolging gekregen.

Het Zorginstituut heeft de NVOG gevraagd om landelijke samenwerkingsafspraken voor verschuiving van deze zorg te maken. Sinds september 2020 voeren de KNOV en NVOG (afvaardiging NVOG- en BBC-bestuur) daarover gesprekken. Als NVOG waren wij terughoudend en zeer kritisch. Er bestond twijfel over de veiligheid. Het bestuur besloot daarop een commissie van de Pijler FMG om advies te vragen. Deze commissie deelde onze zorgen. Ze is van mening dat de CTG voor de indicatie versie alleen in een klinische setting moet plaatsvinden. Er dient een prospectieve risico-inventarisatie (PRI) uitgevoerd te worden en de inter- en intra-observervariabiliteit moet worden gemonitord. CTG's in de eerste lijn kan alleen in regio's met een geformaliseerd samenwerkingsverband, liefst in een integrale setting met de eerste lijn. Daarnaast dient er een tarief te komen voor gynaecologen die meewerken aan deze zorgverschuiving.
De adviezen zijn gedeeld met het Zorginstituut, de KNOV, de NZA en zorgverzekeraars, waarbij wij het belang van behoud van kwaliteit, veiligheid en adequate financiering hebben benadrukt. De NVOG vindt dat voorafgaand aan een bredere uitrol nader onderzoek moet plaatsvinden waaronder een PRI. De uitkomsten zouden kunnen leiden tot aanpassing van de bestaande samenwerkingsovereenkomsten. Wij adviseren dan ook nog geen nieuwe samenwerkingsovereenkomsten aan te gaan.

De juiste zorg op de juiste plek is een lovenswaardig streven. Als NVOG willen we onze verantwoordelijkheid nemen in het betaalbaar houden van de zorg en juichen verschuiving toe. Vanzelfsprekend beginnen enthousiaste initiatieven kleinschalig en regionaal. Het verschuiven van verloskundige zorg is moeilijk en vraagt om goede samenwerking. Welke lessen kunnen we trekken in het licht van bovenstaande ontwikkelingen? Denk goed na voordat je in een regio zorg gaat verschuiven en stel vragen als: Welke gevolgen heeft een lokaal experiment voor de organisatie van zorg als geheel? Zijn er partijen die resultaten positiever uitleggen dan gewenst? Is de verschuiving toepasbaar op grotere schaal en aan welke voorwaarden moet voldaan worden? Zijn in de regio de gevolgen voldoende te overzien?

Onze vereniging beschikt over enthousiaste leden met expertise die u graag bijstaan bij ontwikkelingen in het veld, zoals de Koepel Kwaliteit, de Otterloo werkgroep, de Pijler FMG en de BBC. Het kleinschalig verschuiven van zorg kan grote organisatorische veranderingen met zich meebrengen. Wij blijven als bestuur graag verbonden en op de hoogte. Zo kunnen wij met elkaar blijven zorgen voor goede en veilige zorg voor zwangeren.

Gezondheidsraad past voedingsadvies voor zwangeren aan

Ook tijdens de zwangerschap is gezond en gevarieerd eten van belang. De Gezondheidsraad benadrukt in het nieuwe Voedingsadvies om tijdig supplementen met foliumzuur en vitamine D te slikken. De raad beveelt zwangere vrouwen aan meer vis te eten dan de algemene bevolking. Verder is het belangrijk te zorgen voor een voedingspatroon met voldoende calcium, jodium en ijzer en extra te letten op hygiëne en schadelijke stoffen.
Sommige producten kunnen zwangeren beter niet nemen, zoals alcohol en lever. De inname van cafeïne, leverproducten (zoals paté), soja en zoethout kan het beste beperkt blijven. Daarnaast is het opletten met schadelijke stoffen, zoals in sommige soorten kruidenthee.
Het Voedingscentrum heeft de uitgebrachte voedingsadviezen van de Gezondheidsraad voor zwangeren vertaald naar de praktijk. Op de website van het Voedingscentrum is meer informatie te vinden en in de app Zwanger-Hap kan men elk product opzoeken en zien of een zwangere het wel of beter niet kan eten.
Bron: NVOG

Combinatietest stopt per 1 oktober

Vanaf 1 oktober 2021 stopt de combinatietest als screeningstest op down-, edwards- en patausyndroom. Dat heeft staatssecretaris Paul Blokhuis van VWS op 11 juni in een brief aan de Tweede Kamer laten weten. Het besluit komt na advies van onder meer het RIVM.
Na de invoering van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) in 2017 daalde het aantal zwangeren dat nog kiest voor de combinatietest naar minder dan 1 procent. De reden hiervoor is dat de NIPT betrouwbaarder is dan de combinatietest. Doordat er weinig wordt getest, is het moeilijk om de kwaliteit van de screening te verzekeren. Het is dan ook niet wenselijk om de combinatietest aan te bieden naast de NIPT. Er wordt gekeken naar een alternatief voor zwangeren die niet in aanmerking komen voor de NIPT.
Bron: NVOG

Kleine aanpassing in de NHG-standaard Anticonceptie

In de NHG-standaard Anticonceptie is bij de heading 'Keuze van hormoonspiraal' een kleine aanpassing doorgevoerd. De aanpassing betreft: de Mirena kan voortaan zes jaar (i.p.v. vijf jaar) in situ blijven. De registratietermijn is na goedkeuring door CBG/EMA verlengd en ook aangepast in de SmPC-tekst. *Bron: NVOG*

Save the date! DMS-symposium

Op 8 oktober is alsnog het Dutch Menopause Society (DMS)-symposium: Menopauze en het brein. Een mooi multidisciplinair en heel interessant programma met de key lecture van prof.dr. Pauline Maki, hoogleraar psychiatrie en gynaecologie, Chicago VS. Gastspreker is Ivan Wolffers, oud huisarts en emeritus hoogleraar gezondheidszorg in ontwikkelingslanden.
Accreditatie NVOG: 6 punten.
Locatie: Hotel van der Valk, Houten.
Programma en aanmelden kan op de DMS-website. *Bron: DMS*

NVOG-activiteitenagenda

- **22 september** Thema-ALV Social media (19.30-21.00 uur)
- **23 september** Seniorendag
- **24 september** Themamiddag Koepel Opleiding (15.30 tot 17.30 uur)
- **8 oktober** Voortgangstoets
- **17, 18 en 19 november** 58e Gynaecongres
- **26 november** Themamiddag Koepel Opleiding (15.30 tot 17.30 uur)
- **9-10 december** 39e Landelijke Opleidingsdagen

Zie voor meer informatie de NVOG-activiteitenagenda op het besloten ledenportaal.

Toediening vitamine K aan zuigelingen aangepast

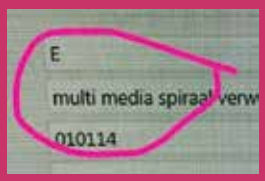
Baby's krijgen vlak na de geboorte vitamine K oraal toegediend. Uit internationaal onderzoek blijkt dat toediening via een prik in sommige gevallen beter werkt dan via druppels.
Naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad om dit in Nederland aan te passen, onderzocht het RIVM in 2020 het draagvlak voor wijziging van

Owee

Gespot in verwijsbrief

- Kwam voor plaatsing Mirena spiraal, met beoordeling portio uterus zag ik een wat grotere kuil/kratertje met wat roodheid en blauwe verkleuring, kan het geen naam geven, zag niet duidelijk de baarmoeder mond

Dr Malou Herman, gynaecoloog MMC Eindhoven, las in een verwijsbrief de opmerkelijke notering 'kan het geen naam geven'.



Dr Jan Willem van der Steeg, gynaecoloog JBZ, ontdekte via deze huisarts dat er bijzondere spiralen bestaan.

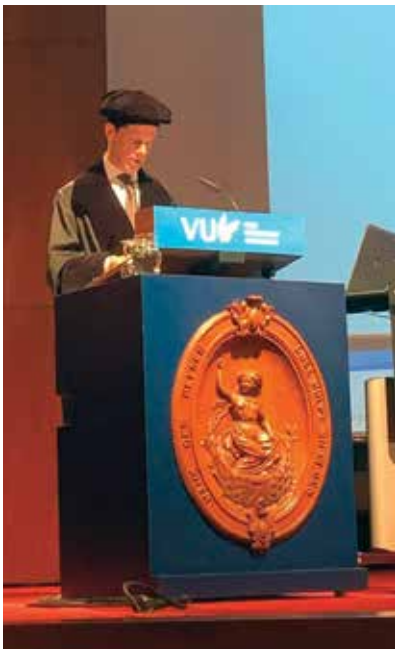
Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jbz.nl onder vermelding van Owee. Beperk u tot 120 woorden. De redactie behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen, die de leesbaarheid van het stukje optimaliseren.

de toediening van vitamine K voor alle zuigelingen en de uitvoerbaarheid en kosten ervan. Aansluitend heeft het RIVM, in opdracht van het ministerie samen met zorgprofessionals uit de geboortezorg en belangenorganisaties van ouders, een plan gemaakt. Daarin staat wat nodig is om de toedieningsvorm te veranderen. Mede naar aanleiding van dit plan heeft VWS nu besloten om het advies van de Gezondheidsraad op te volgen en te kiezen voor nieuw beleid voor alle zuigelingen. Uitgangspunt is één prik met vitamine K vlak na de geboorte, tenzij ouders dit niet willen. Dan krijgt hun baby de vitamine oraal en zijn drie doses nodig. Implementatie van dit plan zal medio 2022 plaatsvinden. *Bron: NVOG*

Beleid rondom 13-wekenecho

Vanaf 1 september 2021 krijgen zwangeren een echo aangeboden rond de dertiende week van de zwangerschap. Dit aanbod komt naast de al bestaande 20-wekenecho om lichamelijke afwijkingen bij het ongeboren kind op te sporen. De 13-wekenecho valt, net als de 20-wekenecho, onder prenatale screening. Aanstaande ouders kiezen zelf, met begeleiding van de verloskundige zorgverlener, of zij de 13-wekenecho willen laten doen. Speciaal hiervoor opgeleide echoscopisten voeren deze echo uit. Als de echoscopist een lichamelijke afwijking bij het ongeboren kind vermoedt, krijgt de zwangere vervolgonderzoek aangeboden. Dit vindt plaats bij een Centrum voor Prenatale Diagnostiek in een academisch ziekenhuis.
De zwangere kan de 13-wekenecho alleen krijgen als zij meedoet aan de wetenschappelijke studie en toestemming geeft voor het gebruik van haar gegevens. Deze gegevens worden gebruikt om de voor- en nadelen te bepalen van de 13-wekenecho. Het vroeg in de zwangerschap ontdekken van lichamelijke afwijkingen kan een voordeel zijn. Maar het kan ook leiden tot meer onrust en onzekerheid. Verder wordt onderzocht hoe zwangeren, partners en zorgverleners deze echo ervaren. Als de resultaten bekend zijn, besluit het ministerie van VWS of ook deze echo wordt aangeboden als reguliere screening tijdens de zwangerschap. De studie duurt tot en met 2024. Meer info: www.pns.nl.
Bron: NVOG

Oratie Thomas van den Akker global maternal health



Op 4 juni hield Thomas van den Akker, als gynaecoloog-perinatoloog verbonden aan het LUMC, zijn oratie als bijzonder hoogleraar global maternal health aan de Vrije Universteit te Amsterdam. De leerstoel is ingesteld binnen het Athena Instituut van de VU, vanwege de Nederlandse Vereniging voor Tropische Geneeskunde en Internationale Gezondheidszorg. In zijn rede getiteld *Maternal Matters: from 3Ps to 5Cs* ging Thomas in op de oorzaken van moedersterfte (*poor, pregnant, powerless*) en bood hij de mondiale toehoorders hoop op een betere toekomst door het presenteren van een wereldomspannende visie waarin 5 c's centraal staan: choice – het belang van toegankelijke anticonceptie en veilige abortus, companionship – als uiting van respectvolle geboortezorg, centre – de moeder weer centraal in het klinische en wetenschappelijke discours, capable care – die in balans is in plaats van *too much too soon* of *too little too late* en met aandacht voor haar *life course*.

Buitendag NVOG Werkgroep Historie op 5 november

De coronacrisis zorgde ervoor dat de jaarlijks Buitendag in 2020 geen doorgang kon vinden. Wij zijn verheugd om u te kunnen mededelen dat op 5 november de Buitendag van de Werkgroep Historie weer kan plaatsvinden, en wel in Den Haag. Er is een mooi wetenschappelijk programma opgesteld en daarnaast een boeiend sociaal programma. Het programma heeft u ook reeds via de NVOG-mail ontvangen en kunt u terugvinden op de website van de NVOG bij de mededelingen van de werkgroep. U kunt zich inschrijven voor de Buitendag door een bericht te sturen naar de penningmeester (scheenjese@gmail.com), waarna u een inschrijfformulier en betalingsgegevens ontvangt (60-65) euro. Partners zijn ook welkom. Treuzel niet met inschrijven, vol is vol.
Bron: NVOG Werkgroep Historie

Our man in Birmingham 9
Doe ook een verrijkende buitenlandervaring op
Steven Giesbers is terug in Nederland. Hij blikt terug op een bewogen jaar in het Birmingham Women's Hospital op een van de drukste verloskundeafdelingen van het Verenigd Koninkrijk. Hij sluit zijn serie blogs af met een uitnodiging aan iedereen om ook zo'n ervaring op te doen; de mogelijkheden in Birmingham zijn legio. Lees nu Stevens laatste blog op de website van het NTOG, www.ntog.nl.

Behouden van fertiliteit voor vrouwen met FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2

drs. M. Schaafsma *arts-onderzoeker*
prof.dr. F. Amant *gynaecoloog*
dr. N. van Trommel *gynaecoloog*
Allen Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

De standaardbehandeling voor vrouwen met een FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2 is een radicale hysterectomie. De oncologische uitkomsten van deze operatie zijn over het algemeen goed: een ziektevrije overleving van 87% en een vijfjaarsoverleving van 91%.[1] Toch is deze behandeling voor sommige premenopauzale vrouwen minder geschikt, omdat zij hun fertiliteit willen behouden. De CONTESSA/NEOCON-F studie heeft tot doel om te onderzoeken of een fertiliteitssparende behandeling bestaand uit neoadjuvante chemotherapie gevolgd door beperkte, fertiliteitssparende chirurgie, haalbaar en veilig is voor deze patientenpopulatie.[2]

Introductie

Jaarlijks krijgen in Nederland tussen de 77 en 114 vrouwen jonger dan 40 jaar een FIGO 2018 stadium IB1 of IB2 cervixcarcinoom (Nederlandse Kankerregistratie 2013-2018). Een deel van deze vrouwen heeft nog een kinderwens ten tijde van de diagnose. Voor hen is soms een fertiliteitssparende behandeling mogelijk. De behandeling is afhankelijk van tumorkarakteristieken, zoals afmeting en de aan-/of afwezigheid van lymfevatinvasie (LVSI). De opties voor een fertiliteitssparende behandeling bij een vroeg stadium cervixcarcinoom zoals gehanteerd in het Centrum voor Gynaecologische Oncologie Amsterdam (CGOA) zijn samengevat in tabel 1.
Op dit moment zijn er twee mogelijke behandelingen voor vrouwen met een cervixcarcinoom FIGO 2018 stadium IB2 en kinderwens.[3] Ten eerste is er de abdominale radicale trachelectomie met pelviene lymfadenectomie (ART). Onderzoek bij beperkte aantallen patienten lijkt aan te tonen dat deze operatie vergelijkbare oncologische uitkomsten geeft als een radicale hysterectomie (RH): de kans op een recidief lijkt rond de 7% te liggen.[4] Maar deze behandeling kent ook een lage kans op het krijgen van een kind in de toekomst: na ART ligt de kans op zwangerschap tussen de 21 en 44% en er treden vaak obstetrische complicaties op, zoals bijvoorbeeld vroeggeboorte (57%).[4,5] De tweede behandeloptie die nog als experimenteel wordt gezien, is neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een fertiliteitssparende operatie (NACT+FSS), waarbij een minder radicale operatie aan de baarmoedermond hoeft te worden verricht. Deze behandeling is bij een nog beperkter aantal patiënten onderzocht. In deze beperkte studies wordt er zeer wisselend over de kans op recidief gerapporteerd: tussen 5,5-33%.[4,6-8] Bij NACT+FSS lijkt de kans op zwangerschap groter: 70-77% en de kans op vroeggeboorte lager: 15-30%.[4,5,9] Het is belangrijk om bij deze resultaten wel een kanttekening te plaatsen: naast het beperkte aantal inclusies zijn de onderzochte studies ook zeer heterogeen in de inclusiecriteria, de soort en dosering van de chemotherapie en de soort chirurgische behandeling.[4,10]
Omdat er geen robuuste gegevens zijn over de behandeling met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een fertiliteitssparende operatie, is de CONTESSA/NEOCON-F studie opgezet. Onze hypothese is dat neoadjuvante chemotherapie de tumor effectief verkleint, waardoor het mogelijk is om een beperkte fertiliteitssparende operatie te verrichten waarbij de parametria onaangeroerd blijven, zonder dat de oncologische uitkomsten worden gecomprommiteerd.[2]

Studieopzet

De CONTESSA/NEOCON-F is een internationale, multicenter fase II, prospectieve klinische trial die wordt gesponsord door het Princess Margaret Cancer Centre in Canada. Het Antoni van Leeuwenhoek is de gedelegeerde sponsor in Nederland en Europa. Vrouwen met een FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2 (>2 cm - ≤4 cm), die tussen de 18-40 jaar zijn en hun fertiliteit willen behouden, kunnen deelnemen nadat lymfekliermetastasen zijn uitgesloten door een lymfadenectomie. Na inclusie wordt de patiënt behandeld met neoadjuvante chemotherapie (NACT) gedurende negen weken. Deze chemotherapie bestaat uit carboplatin en paclitaxel die wekelijks (carboplatin AUC 2 en paclitaxel 80 mg/m^2) of eens per drie weken (carboplatin AUC 6 en paclitaxel 175 mg/m^2) kan worden gegeven.
Na de chemotherapie wordt middels een klinisch onderzoek en een MRI-scan de respons geëvalueerd. Indien de tumor kleiner is geworden dan 2 centimeter of zelfs niet meer aantoonbaar, komt de patiënt in aanmerking voor een fertiliteitssparende operatie. Dit kan een portio-amputatie of conisatie zijn. In de studie is het niet toegestaan om het parametrium te verwijderen. De reden hiervoor is tweeledig: ten eerste is er een lage kans is op parametriale invasie bij patiënten met cervixcarcinoom en een tumor <2 cm en ten tweede omdat resectie van het parametrium is geassocieerd met verslechterde obstetrische uitkomsten.[5,11,12]
Na de fertiliteitssparende operatie zal worden geëvalueerd of adjuvante behandeling geadviseerd wordt aan de hand van het pathologisch onderzoek, bijvoorbeeld bij een marge van kleiner dan 5 millimeter tussen het resectievlak en de tumor of de aanwezigheid van LVSI. Indien de tumor na behande-

Tabel 1. FIGO 2018 stagering met standaardbehandeling en fertiliteitssparende opties, zoals gebruikt in het Centrum voor Gynaecologische Oncologie Amsterdam[14,15]

FIGO 2018 stadium I cervixcarcinoom: het carcinoom is beperkt tot de cervix			
Omschrijving stadium		**Standaardbehandeling**	**Opties voor fertiliteitssparende behandeling**
Stadium IAI	Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte ≤ 3 mm	Hysterectomie of Wertheim-Meigs met pelviene klierdissectie afhankelijk van LVSI	Conisatie of Vaginale trachelectomie met pelviene klierdissectie afhankelijk van afmetingen tumor
Stadium IA2	Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte > 3 mm en ≤ 5 mm	Hysterectomie of Wertheim-Meigs met pelviene klier dissectie afhankelijk van LVSI en afmetingen tumor	Conisatie of Vaginale trachelectomie met pelviene klierdissectie afhankelijk van LVSI en afmetingen tumor
Stadium IB1	Tumor met invasiediepte > 5 mm en ≤ 2 cm in diameter	Wertheim-Meigs met pelviene klierdissectie	Vaginale trachelectomie en pelviene klierdissectie
Stadium IB2	Tumor van > 2 cm en ≤ 4 cm in diameter	Wertheim-Okabayashi en pelviene klierdissectie	Abdominale radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie of Deelname in CONTESSA/NEOCON-F studie (neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een fertiliteitssparende operatie)
Stadium IB3	Tumor > 4 cm in diameter	Wertheim-Okabayashi en pelviene klierdissectie	Niet van toepassing

ling met neoadjuvante chemotherapie gelijk is aan of groter is dan 2 centimeter of indien de tumor niet heeft gereageerd op de chemotherapie of zelfs is toegenomen, zal de behandeling door de behandelend arts worden bepaald, maar lijkt het sparen van de fertiliteit niet mogelijk of aangewezen.
De follow-up van deze studie is drie jaar. Het aantal recidieven zal vanaf twee jaar na de eerste inclusie continu worden gemonitord door middel van Bayesiaanse statistiek.[13] De studie heeft *stopping rules* en wordt gestaakt als er ten minste 70% kans is dat de recidiefkans meer dan 10% is. In de praktijk komt dit erop neer dat er een tabel gebruikt wordt waar bij een bepaald aantal geïncludeerde patiënten en een bepaald aantal recidieven bekeken wordt of de stopping rule geactiveerd moet worden.

Uitkomsten

Het doel van CONTESSA/NEOCON-F is om te evalueren of het haalbaar is om de fertiliteit te sparen bij vrouwen met een FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2. De primaire uitkomstmaat is het aantal patiënten dat een werkzame uterus behoudt. Dit is gedefinieerd als een voltooide studiebehandeling (neoadjuvante chemotherapie, gevolgd door een fertiliteitssparende operatie) zonder dat adjuvante (radiotherapie) behandeling heeft plaatsgevonden. Daarnaast zal er ook worden bepaald hoeveel patiënten respons hebben op de chemotherapie, hoeveel patiënten een fertiliteitssparende operatie krijgen, het aantal complicaties na operatie en de totale overleving na drie jaar. Ook zal er exploratief onderzoek worden verricht naar de waarde van circulerend HPV DNA in het bloed en gehypermethyleerd DNA in cervixuitstrijken voor de responsevaluatie en follow-up in deze groep patiënten.

Conclusie

Wij verwachten met dit onderzoek de haalbaarheid en veiligheid te bepalen van een fertiliteitssparende behandeling bij vrouwen met een FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2.

Onderzoek gestart

Op dit moment is de studie in het Antoni van Leeuwenhoek open en worden de eerste patiënten geïncludeerd. Bij inclusie is het belangrijk dat een patiënte een cervixtumor in situ heeft >2 cm - ≤4 cm. Het stellen van de diagnose middels biopten heeft daarom de voorkeur. Binnenkort gaat de CONTESSA/NEOCON-F ook open in andere ziekenhuizen: Amsterdam Universitair Medische Centra, Catharina Ziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Radboud Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen en Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Referenties

1. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. *Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer.* Ann Oncol. 2011;22(1):59-67. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq321
2. Plante M, Van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. *FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F).* A PMHC, DGOG, GCI. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(5):969-75.
3. Plante M. *Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: Radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy.* Int J Gynecol Cancer. 2013;23(6):982-9.
4. Kol van KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. *Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage IB2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates.* Gynecol Oncol. 2019;155(3):515-21. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.025
5. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. *Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature.* Fertil Steril. 2016;106(5):1195-1211.e5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.032

6. Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, Moerman P, Neven P, Vergote I. *Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer.* Gynecol Oncol [Internet]. 2015;139(3):447-51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.043
7. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Köhler C, et al. *Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: Oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients.* Int J Gynecol Cancer. 2014;24(3):586-93.
8. Slama J, Cerny A, Dusek L, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, et al. *Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience.* Gynecol Oncol. 2016;142(3):401-4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.008
9. Laios A, Kasius J, Tranoulis A, Gryparis A, Ind T. *Obstetric Outcomes in Women With Early Bulky Cervical Cancer Downstaged by Neoadjuvant Chemotherapy to Allow for Fertility-Sparing Surgery: A Meta-analysis and Metaregression.* Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):794-801.
10. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. *Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review.* Lancet Oncol. 2016;17(6):e240-53. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30032-8
11. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJW, den Bakker MA, Burger CW, et al. *The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy.* Gynecol Oncol. 2007;105(2):475-80.
12. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. *Conservative management of early stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery?* Gynecol Oncol [Internet]. 2011;120(3):321-5. Available from:
13. Woertman WH, Groenewoud HMM, van der Wilt GJ. *Bayesian statistics: what, how and why?* Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7485. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.352
14. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri.* Int J Gynecol Obstet. 2019;145(1):129-35.
15. CGOA. Cervixcarcinoom. *Richtlijnen voor onderzoek en behandeling van maligne tumoren van de cervix.* 2020;2020(2):1-20. Available from: https://www.cgoa.nl/wp-content/uploads/2020/11/Cervixcarcinoom-protocol-2020-2.pdf

Contact
Mirte Schaafsma,
CONTESSA.NEOCON@nki.nl

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

Met dank aan
prof.dr. M. Plante, dr. S. Lheureux, dr. A.M. Oza, L. Wang, K. Sikorska, S.E. Ferguson, K. Han, dr. J. van der Velden

Hoe de DIGITAT follow-up een onmogelijke opgave werd

drs. L.A.J. Schreurs *perinatoloog, afd. verloskunde en gynaecologie, UMC Groningen, thans Jessa ziekenhuis, Hasselt, België*
dr. S.J. Gordijn *perinatoloog, afd. verloskunde en gynaecologie, UMC Groningen*
dr. W. Ganzevoort *perinatoloog, afd. verloskunde en gynaecologie, Amsterdam UMC*
prof.dr. S.A. Scherjon *perinatoloog, afd. verloskunde en gynaecologie, UMC Groningen*

Follow-up onderzoek naar langetermijnuitkomsten is een substantieel en cruciaal onderdeel van evaluatieonderzoek. Door de veranderingen in privacywetgeving en in de regelgeving, voorzieningen en subsidiëring van evaluatieonderzoek komt de uitvoerbaarheid van follow-up onderzoek in moeilijk vaarwater. We illustreren dit graag door onze ervaringen met de DIGITAT follow-up te delen.

De oorspronkelijke DIGITAT-studie was een multicentrische RCT die tussen 2004 en 2008 als een van de eerste studies in het Nederlandse verloskundige onderzoeksconsortium werd uitgevoerd. De onderzoekspopulatie bestond uit zwangere vrouwen bij wie in de a terme periode (tussen 36 en 41 weken) werd vastgesteld dat het geschatte foetale gewicht of de foetale buikomtrek onder de 10e percentiel lag of er afbuiging van de foetale groeicurve was. De deelneemsters werden na informed consent gerandomiseerd tussen afwachten van de baring en inleiden. De onderzoeksvraag was gericht op verschil in samengestelde neonatale uitkomst tussen de verschillende groepen.
Bij de primaire analyse van de resultaten kon geen significant verschil in maternale of neonatale uitkomst tussen de twee groepen aangetoond worden. Het geboortegewicht lag gemiddeld iets hoger in de groep waar voor afwachten gekozen werd maar hierbij lag het geboortegewicht dan wel vaker onder de percentiel 2,3.[1]

Follow-up onderzoek

Op tweejarige leeftijd werd follow-up onderzoek uitgevoerd door middel van de Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3), een screeningstool waarbij de ontwikkeling van kinderen beoordeeld kan worden en de Child Behavior Checklist (CBCL), een diagnostisch instrument om probleemgedrag en vaardigheden van kinderen te kwantificeren. Opnieuw werden geen significante verschillen aangetoond. Opmerkelijk was dat bij een geboortegewicht onder percentiel 2,3 (hetgeen dus vaker voorkwam bij de groep waar voor afwachten werd gekozen) de score op de ASQ gemiddeld lager lag.[2] Hierdoor ontstond de hypothese dat er op de langere termijn mogelijk toch een negatief effect op de ontwikkeling te verwachten valt indien voor een afwachtend beleid gekozen wordt.
Om een beter inzicht te krijgen in de comorbiditeiten en de ontwikkeling van deze kinderen in relatie tot de interventie werd een follow-up studie op latere leeftijd ontwikkeld. Het doel was om tien tot veertien jaar na de initiële studie de ontwikkeling van de kinderen, de allergische predispositie en de maternale comorbiditeiten te evalueren. Er werden zes vragenlijsten ingebouwd in een digitale omgeving, die de deelneemsters uit de RCT en de deelneemsters die in de originele studie enkel opgevolgd wilden worden (COHORT) in circa 60-70 minuten konden invullen. Het ging om een algemene vragenlijst over moeder en kind, opnieuw de *child behavior checklist* (CBCL), een vragenlijst voor screening naar ADHD (AVL), de *behavior rating inventory executive function* (BRIEF), de *strengths and difficulties questionnaire* (SDQ), een korte screeningslijst voor psychische problematiek en vaardigheden, en de *international study of asthma and allergies in childhood questionnaire* (ISAAC). Maternale comorbiditeit werd uitgevraagd om zo nodig te kunnen corrigeren voor verschillen tussen de groepen en de invloed hiervan op de uitkomst van de kinderen te bestuderen. Er was geen powerberekening vooraf.
Een stappenplan was uitgewerkt voor het benaderen van de originele centra en het informeren van de deelneemsters en hun kind. De coördinatie van de follow-up studie verliep monocentrisch. Wegens de multicentrische aanpak in de originele studie en omdat in het originele consent niet voorzien was in langetermijn-follow-up, moesten de deelneemsters vanuit de originele centra opnieuw benaderd worden met de vraag of we hen verdere informatie over de studie mochten sturen. Researchmedewerkers (RM) verstuurden een eerste (beknopt) informatiepakket uit elk oorspronkelijke centrum. Na schriftelijk akkoord door de ouders aan het organiserend centrum (UMCG) ontvingen de deelnemers een tweede (uitgebreid) pakket met een informed consent (IC). Na ontvangst van een ondertekende IC konden ouders en kind via een link een digitale vragenlijst invullen.

Problemen tijdens het proces

Tijdens het gehele proces werden we met de volgende problemen geconfronteerd:
Financiering

- Er was onvoldoende financiële middelen beschikbaar om een structurele follow-up vanuit het onderzoeksbureau te kunnen realiseren. Het project werd betaald vanuit een Verspreidings- en Implementatie IMPuls (VIMP)-project door ZonMw. De financiering bleek uiteindelijk alleen voldoende te zijn voor het maken van de web-based follow-up maar was onvoldoende voor de noodzake-

lijke personele infrastructuur, door de steeds veranderende regelgeving essentieel gebleken voor voor het traceren van de deelnemers (bijvoorbeeld voor centraal coördinerende activiteiten van het onderzoeksbureau of de lokale inzet bij de deelnemende ziekenhuizen van de onderzoeksnurses). Ook de financiering van de onderzoekers was buiten de ZonMw-financiering om beschikbaar gesteld door de betrokken afdelingen.

Contact met de deelneemsters

- Ten gevolge van de Algemene Verordering Gegevensbescherming (AVG) was er geen eerste rechtstreeks contact met deelneemsters mogelijk vanuit het coördinerend centrum.
- Er was sprake van meer dan 20 procent verhuizingen: adressen/telefoonnummers kloppen niet.
- Toegang verkrijgen tot de Basisregistratie Personen (BRP) om adressen te controleren was een moeilijke procedure (het heeft bijna een jaar geduurd eer er toegang verkregen werd).
- Teveel stappen om tot een succesvolle respons te komen werkten ontmoedigend voor de deelneemsters en onderzoekers.
- Zowel de ouders als het kind moesten de IC invullen indien kind ouder was dan 12 jaar.

Contact met de lokale centra

- Zeer trage respons of geen respons van de lokale centra (vakantie, drukte, COVID-19, ...).
- Er was geen of slechts beperkt een researchmedewerker beschikbaarheid, lokaal en in het UMCG.
- Gegevens van het originele onderzoek waren in lokale ziekenhuizen niet meer te vinden.
- Originele IC`s waren verdwenen/niet terug te vinden in verschillende centra.

Al deze bovenstaande problemen zorgden voor een watervaleffect binnen de reacties, geïllustreerd in figuur 1.

Dit resulteerde in de volgende resultaten veertien maanden na de eerste contactopname met de centra:

- Totaal aantal formulieren met contactgegevens: 124;
- Totaal aantal verkregen IC's: 51 (na reminder);
- Totaal aantal vragenlijsten ingevuld: 11 volledig, 2 deels (na reminder).

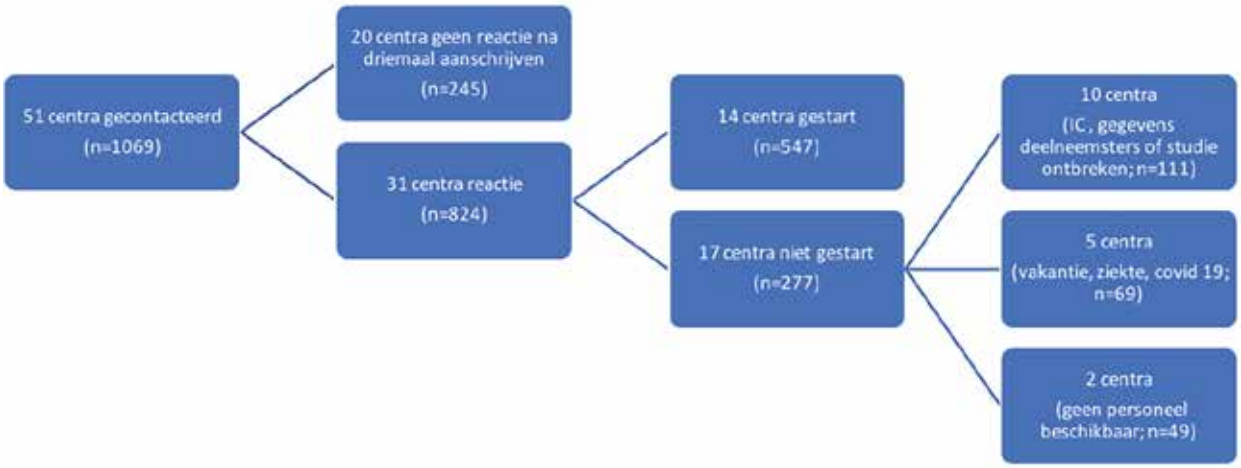
Vanwege deze onverwacht zeer lage responsratio – ondanks flinke inzet – heeft de projectgroep geoordeeld dat de studie weinig slagingskans meer had en daarom de studie beëindigd. De subsidie is teruggegeven. Bij analyse van het verloop komt een aantal verbeterpunten naar voren.

Belangrijkste leerpunten

- Als vervolgonderzoek afzonderlijk gefinancierd is kunnen de hoofdonderzoekers de deelnemende centra adequaat compenseren voor hun inzet. In dat geval horen de taken die hieruit voortvloeien bij het takenpakket van de researchmedewerkers en hoeft het merendeel van het onderzoek niet langer op vrijwillige basis met marginale vergoeding te gebeuren.
- Een adequate vergoeding voor deelname aan het onderzoek zou meer deelnemers kunnen motiveren.
- Een goede gestandaardiseerde manier van opslag van gegevens per centrum vermindert de barrières voor vervolgonderzoek.
- Na ethische toetsing zou de procedure voor toegang bij de Basisregistratie Persoonsgegevens voor het opsporen van recente contactgegevens voor vervolgonderzoek soepeler moeten zijn.
- In het informed consent bij aanvang van een onderzoek zou reeds de toestemming opgenomen moeten zijn om deelnemers te benaderen voor vervolgonderzoek, zodat de nu te nemen tussenstappen overgeslagen kunnen worden.

Wij hopen door onze ervaringen te delen het belang en de mogelijkheden om vervolgonderzoek te faciliteren meer onder de aandacht te brengen. Wij beseffen dat deze belangen ook worden behartigd door het onderzoeksbureau van het consortium voor evaluatiestudies en de landelijke werkgroep die zich hierop richt ('follow-up club'). De barrières die wij tegenkwamen speelden echter op meerdere niveaus en rechtvaardigen dus ook dat op alle niveaus hierover wordt meegedacht deze te slechten.

Figuur 1. Overzicht van de contacten en de reacties van de centra



Referenties

1. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D et al; *DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT).* BMJ. 2010 Dec 21;341:c7087. doi: 10.1136/bmj.c7087. PMID: 21177352; PMCID: PMC3005565.
2. Wyk, L. van, Boers, K. E., van der Post, J. A. M., et al.; *DIGITAT Study Grp (2012). Effects on (neuro) developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 206(5), [ARTN 406.e1].

Samenvatting

Follow-up onderzoek vormt een substantieel en cruciaal onderdeel van onderzoek vandaag de dag. Door de veranderingen in wetgeving, regelgeving en voorzieningen wordt follow-up onderzoek een uitdaging.
In dit artikel beschrijven we de moeilijkheden van het DIGITAT follow-up onderzoek. De lage responsratio zorgde ervoor dat de studie stopgezet diende te worden.

Trefwoorden

onderzoek, follow-up, foetale groeirestrictie

Summary

Nowadays follow-up research is a substantial part of research in general. Due to changes in laws, regulations and resources follow-up research is becoming a real challenge. In this article we delineate the difficulties of the DIGITAT follow-up study. The low response rate caused the study to be discontinued.

Keywords

research, follow-up, fetal growth restriction

Contact

drs. LAJ Schreurs,
lore.schreurs@jessazh.be

Belangenverstrengeling

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

Ingezonden bericht bij Gynfeud 3

dr. C.A.H. (Ineke) Janssen *gynaecoloog Groene Hart Ziekenhuis Gouda*

Ik weet dat hoofdletters in de spelling van medische eigennamen zo langzamerhand verdwijnen, maar ik zou er toch voor willen pleiten dat we ze koesteren, zeker daar waar het de leesbaarheid ten goede komt. Zo is het wat mij (en het Groene Boekje) betreft Tuba Falloppii en niet tuba falloppii. Een oproep hiertoe is al eerder gedaan in 2012 door collega Breuning in het NTvG als reactie op het artikel Medische Spelling van collega Walvoort. Hij refereert daar aan voor meerdere uitleg vatbare termen als downsyndroom of turnersyndroom. Medische spelling | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (ntvg.nl). Laten we onze medische spelling niet verloederen. Degene die dat het meest met mij eens zou moeten zijn is collega Lind zelf!

Reactie van Jan Lind, namens de redactie van het NTOG:

Dit is een discussie die al eerder uitgebreid gevoerd is (zie de literatuurreferenties van collega Janssen). Samengevat: de redactie van het NTvG/NTOG, Pinkhof Geneeskundig Woordenboek, het Groene Boekje, Van Dale, de Taalunie, et cetera zijn leidend in de bepaling van de spelling. Aanpassen aan de actualiteit, streven naar continuïteit (regels zo min mogelijk veranderen), verbeteren van de toegankelijkheid en vergroten van de uniformiteit zijn de leidraden. Daarnaast bestaat er vakjargon en taal die bedoeld is voor vakgenoten en voor niet-vakgenoten/niet-ingewijden. Voor wat betreft de spelling van medische termen in een medisch tijdschrift conformeren de meeste redacties van medische tijdschriften zich aan de mening van het NTvG, die samen met Pinkhof een leidend advies geeft. Al sinds 2005-2006 is het gebruikelijk om eponiemen met een kleine letter te schrijven zo lang het om algemene termen gaat. Bijvoorbeeld: 'Hij is een casanova' of 'Hij rijdt in een diesel'. Als het om iets specifieks gaat, wordt een hoofdletter geschreven. Bijvoorbeeld: 'Ik bezit een Rembrandt' of 'Hij heeft het syndroom van Marfan'. In analogie zou het logisch zijn om tuba falloppii (alle vrouwen hebben over het algemeen één of twee eileiders) te schrijven maar in Pinkhof wordt tuba Falloppii aangehouden. Overigens met één l en tuba met een kleine letter. Ik zal de redactie van Pinkhof een reactie vragen. Ik ben het met collega Janssen eens om de medische spelling niet te laten verloederen.

Gynfeud 6

Wat is juist?

1. Ik kreeg zojuist een brief van de...
a. schadeletseladvocaat
b. letselschade-advocaat

2. In aansluiting op de antwoorden van de gynfeud 5: omdat er in de Griekse en Latijnse "tijden" prenataal geen tweelingdiagnostiek gedaan kon worden en uitsluitend postpartum bleek dat er sprake was van een tweeling, kennen we alleen de bijvoeglijke naamwoorden gemellus en geminus en geen Latijns of Grieks zelfstandig woord voor tweelingzwangerschap. Dus hier komen we bij het echte potjeslatijn.

De tweelingzwangerschap is:
a. bichoriaal biamniotisch
b. bichoriaal diamniotisch
c. dichoriaal biamniotisch
d. dichoriaal diamniotisch

De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 262.
dr. J. Lind

De groene tussenstand

dr. Anne Timmermans *gynaecoloog Amsterdam UMC, namens Gynae Goes Green*

Juni was in Nederland de warmste junimaand ooit gemeten. Juli is voorlopig nog nat en koel begonnen, terwijl in West-Canada de temperaturen absurde hoogtes bereiken en in Leersum een valwind voor ellende zorgt. In Limburg overstroomt het land en richt een watersnood grote schade aan. De klimaatverandering wordt met dit soort weerexcessen steeds zichtbaarder en direct tastbaar. De zomer en daarmee de zomervakantie met de grote uittocht is begonnen. In de trein naar Schiphol zie ik dagelijks mensen met koffers dringen om een plek in de trein te krijgen tussen de dagelijkse forenzen. Als u dit leest, zijn dat inmiddels de vakantiegangers die terugkomen uit de diverse gele (en vast ook sommige uit oranje) gebieden. Ondertussen is Nederland zelf een code rood geworden.

Voor de grote groep mensen ligt (het nadenken over) de vakantie achter de rug. Diverse vragen zijn inmiddels gepasseerd: waar zouden we heen kunnen gaan, welke kleurcodering krijgt welk land, is er wel of geen quarantaine na terugkomst, doet mijn coronacheck-app het, kloppen mijn vaccinaties en gaan we vliegen of met de auto of trein, of blijven we toch weer een jaar in Nederland?
De vakantie is ook een mooi moment om even achterom te kijken, zo halverwege het jaar. Het is naast het jaar van de 'sportzomer', het jaar van het Songfestival en het jaar van de derde coronagolf, tenslotte toch ook het NVOG-themajaar van de duurzaamheid.
Wat hebben we met Gynae Goes Green al bereikt?

Op de Pijlerdag op 17 november zult u antwoord krijgen op diverse praktische en meer morele en ethische duurzaamheidsvragen. Nieuwsgierig? Schrijf de datum alvast in uw agenda en vraag vrij.

We zijn diverse columns in het NTOG en een thematakern verder; een webinar en een digitale thema-ALV en diverse wist-u-datjes. Ook in de 'vraag van vandaag' dook duurzaamheid op. Diverse wetenschappelijke verenigingen kijken met een jaloers oog naar hoe de NVOG duurzaamheid als thema heeft opgepakt. Collega's van onder andere anesthesie, KNO, oogheelkunde: ze bewonderen de actiebereidheid en de awareness die er bij gynaecologen in Nederland leeft. Ik ben trots als ik dat hoor en trots op jullie, mijn collega's in het land! Blij ook met de groep enthousiastelingen die in de projectgroep GGG zijn gestapt! Er zijn al zo veel mooie lokale initiatieven gaande. Ondertussen hebben we het ambassadeursnetwerk met groene gynaecologen opgericht en gaat de denktank aan de slag met de eerste concrete duurzaamheidsvragen. We discussiëren met en over de plastic-industrie. Als NVOG zijn we zichtbaar binnen het landelijk netwerk Groene OK en ook andere landelijke groene zorgplatforms. Het themajaar is pas net over de helft!

©marcjanjanssen.com

De roep om praktische tips en tricks is er ook: moet ik nou wel of niet mijn echo-apparaat in de lunchpauze uitzetten of de computer als ik naar huis ga? Evenals de vraag of we grotere ethische thema's (wereldbevolking versus consumptiegedrag) of politiek lastige discussies (zit de regelgeving ons in de weg?) durven aan te gaan. In het komende half jaar gaat dat zeker terugkomen, van de brede discussie over 'patiënt first' versus 'planet first' tot de meer simpele praktische tips waar iedereen morgen mee aan de slag kan. Waar we eerst nog huiver hadden en ons afvroegen waar we moesten en konden beginnen, zijn we nu op stoom. We lopen over van de ideeën en willen ons ook zeker mengen in het debat.

Gynae Goes Green begon in 2019 met een vergadering waarin mensen zorgen hadden, zorgen over onze planeet en onze toekomst, zorgen ook of het tij gekeerd kon worden. En ook zorgen of de NVOG wel op een stel groene gynaecologen zat te wachten. Wat kunnen we als kleine club nou bereiken? Halverwege het themajaar is het mij wel duidelijk, dat we nog een weg te gaan hebben en dat we dat alleen kunnen doen met een grote groep gynaecologen die dit op grote en kleine schaal wil aanpakken. Tenslotte is niets doen als de boel in de steek laten. We nemen dus stelling en handelen ernaar. Of vrij naar Friedrich Nietzsche: 'Wat ik nu ben, waar ik nu ben – op een hoogte waar ik niet meer met woorden maar met bliksems spreek. Maar ik zag het land, ik vergiste me geen moment in de weg, zee, gevaar en- en veldslagen!' Die grote rust bij het doen van beloften, dat vol vertrouwen uitkijken naar een toekomst die niet alleen maar een belofte mag blijven!

Ik kijk vooruit en zie welke mooie plannen en ideeën voor de tweede helft van dit duurzame themajaar nog op stapel staan.

Nieuw of een oude bekende?

De Commissie Gynaecoloog en Recht

Desirée Klemann, Yvonne Dabekausen *Mede namens Anjoke Huisjes, Mariëlle van Pampus, Etelka Moll, Hans Duvekot en Jan Jaap Erwich*

Alhoewel de Commissie Gynaecoloog en Recht al in de vorige eeuw (rond 1980) is opgericht, geniet deze weinig bekendheid onder de leden van de NVOG. Vanwege het sluimerende bestaan is de commissie zelfs tijdelijk uit het organogram van onze vereniging verdwenen. In oktober 2020 heeft het NVOG-bestuur besloten deze commissie nieuw leven in te blazen. Welke overwegingen hebben bij dit besluit meegespeeld?

Veel gynaecologen zullen vroeg of laat in hun carrière geconfronteerd worden met complicaties, calamiteiten of onvrede van patiënten, leidend tot klachten, schadeclaims of een tuchtrechtelijke procedure. Dit kan vergaande gevolgen hebben voor (de vitaliteit van) artsen. Desondanks blijven de medicolegale aspecten van ons vak zowel in de opleiding als in de dagelijkse praktijk vaak onderbelicht.
Eén van de doelen van de Commissie Gynaecoloog en Recht is dan ook het vergroten van kennis onder gynaecologen en aios over juridische onderwerpen binnen ons vakgebied. Hiertoe zal de commissie in deze rubriek in het NTOG met enige regelmaat casuïstiek bespreken en zullen er themabijeenkomsten en onderwijsmomenten georganiseerd worden. Daarnaast kan de commissie benaderd worden voor vragen van leden over de raakvlakken op medisch-inhoudelijk/juridisch gebied.
Ook het toenemend belang dat gehecht wordt aan peer support en deels daarmee samenhangend de toegenomen aandacht voor (behoud van) vitaliteit van onze leden is een motivatie geweest voor het reanimeren van de Commissie Gynaecoloog en Recht. Hierbij is er een raakvlak/overlap met de Commissie Collegiale Ondersteuning. Laatstgenoemde commissie is uitdrukkelijk bij dit proces betrokken. Naar aanleiding van een FMS-initiatief uit 2016 heeft de NVOG een groep gynaecologen samengesteld die kunnen worden benaderd voor het opstellen van deskundigenrapportages.[1] De Commissie Gynaecoloog en Recht zal vragen voor deskundigenrapportages/expertises namens leden van de NVOG of diens belangenbehartigers, die via de NVOG worden ingediend coördineren en de kwaliteit van deskundigenrapportages bewaken. Ook een gezamenlijk verzoek van/namens een lid en de 'tegenpartij' kan in behandeling worden genomen.
De commissie beoogt door de coördinatie en kwaliteitsbewaking van deskundigenadviezen de afwikkeling van juridische procedures voor zowel patienten als artsen te verbeteren. Door het delen van kennis en bieden van peer support hopen we daarnaast bij te dragen aan de weerbaarheid van collega's die bij een klacht-, claim- of tuchtprocedure betrokken raken.

Wij roepen alle leden op ons te attenderen op interessante en leerzame casuïstiek die zich leent om met de gehele beroepsgroep (geanonimiseerd) te delen. Ook voor vragen over medicolegale onderwerpen of suggesties/onderwerpen voor deze rubriek, kan contact worden opgenomen met de commissie via: bestuurssecretariaat@nvog.nl ter attentie van de voorzitter van de commissie Gynaecoloog en Recht.

De eerste casus die wij in deze rubriek onder de aandacht brengen betreft een recente uitspraak van het centraal tuchtcollege voor de gezondheidszorg (voor volledige tekst: ECLI:NL:TGZCTG:2021:42).

In de onderhavige casus heeft een patiente haar behandelaar en ziekenhuis aansprakelijk gesteld omdat zij meent dat er sprake is van een medische fout. In het kader van deze aansprakelijkheidsstelling heeft de verzekeringsmaatschappij een gynaecoloog, tevens medisch adviseur, gevraagd een medisch advies uit te brengen over het medisch handelen van de betrokkenen. De gynaecoloog heeft op basis van het medisch dossier een advies uitgebracht aan de verzekeringsmaatschappij.

Patiënte heeft de verzekeringsmaatschappij, en nadien de gynaecoloog, die als medisch deskundige optrad, benaderd en verzocht om inzage van het medisch advies. Zowel de verzekeringsmaatschappij als de gynaecoloog hebben dit geweigerd. Patiënte heeft om die reden een tuchtrechtelijke procedure tegen de medisch deskundige ingesteld, waarbij zij hem verwijt het recht op inzage van haar medisch dossier te hebben geschonden en inzage in het advies afdwingt.

Het centraal tuchtcollege heeft geoordeeld dat een medisch advies van een deskundige, eenzijdig gevraagd door één van de partijen, niet valt onder het inzagerecht (artikel 7:456 BW jo. Artikel 7:464 lid 1 BW) omdat er geen sprake is van een behandelingsovereenkomst tussen medische deskundige en patiënte. Daarbij heeft elke procespartij, dus ook de behandelaars/ziekenhuizen het recht om de verdediging in vrijheid en beslotenheid voor te bereiden, waardoor er geen plicht is de wederpartij inzage te verlenen in het medisch advies een deskundige.

Let wel: wanneer een deskundigenadvies wordt verkregen op verzoek van beide procespartijen, hebben wel beide partijen recht op inzage van het advies.

Referentie

1. *Toolkit Expertise en Deskundigheid van de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten*; 2016

Gezond en veilig werken voor aios gynaecologie

dr. M.W.M. Braakhekke *aios Amsterdam UMC, locatie AMC*
dr. A.S. Frenay *aios Tergooi, regio Gooi en Vechtstreek*
dr. G.A. Zoet *aios St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht*
dr. F. Yarde *aios ETZ, Tilburg*

Sinds 2015 houdt De Jonge Specialist (DJS) periodiek een enquête onder jonge dokters om zicht te krijgen op arbeids- en opleidingsomstandigheden, psychosociale arbeidsbelasting en gezondheid; de zogenoemde Veilig Werken enquête. Dit jaar is de bestaande enquête uitgebreid om ook de effecten van de COVID-19-pandemie in de periode maart tot en met mei 2020 inzichtelijk te maken.

De enquête is ingevuld door ruim 1500 jonge artsen in de periode van augustus tot november 2020. In december 2020 zijn de uitkomsten gepubliceerd.[1] Het gegeven dat één op de vier aios overweegt te stoppen met de opleiding heeft veel aandacht gekregen in de media.[2] Zijn deze uitkomsten representatief voor de assistenten binnen de obstetrie en gynaecologie (O&G)? In dit artikel presenteren wij de subanalyse voor ons vakgebied. De enquête is ingevuld door 120 assistenten O&G, waarvan 95 aios. Veruit de meerderheid van de assistenten werkt parttime (63 procent), waar dat specialismebreed niet het geval is (46 procent).

Arbeidsomstandigheden*

Om positief te beginnen: alle assistenten O&G geven in de enquête aan trots te zijn op hun werk! Wel ervaart een grote meerderheid regelmatig of vaak hoge werkdruk (83 procent) en rapporteert 6,7 procent last te hebben van burn-outklachten.

Overuren

Uit de enquête blijkt dat het percentage assistenten dat overuren maakt groter is binnen O&G dan specialismebreed, te weten 89 procent versus 82 procent. Ook valt op dat de compensatie hiervan, in tijd of geld, bij 83 procent niet plaatsvindt, vergeleken met 78 procent specialismebreed. Hier ligt ruimte voor verbetering, waarbij delen van best practices tussen klinieken onderling een eerste stap zou kunnen zijn.

Arbeidstijdenwet

Ruim 50 procent van de assistenten O&G geeft aan dat hun rooster voldoet aan de regels van de Arbeidstijdenwet. Hier tegenover staat dat 33 procent niet weet of aan deze regels voldaan wordt. In het licht van de hoeveelheid aanwezigheidsdiensten die gedraaid worden, lijkt het ons wel van belang dat de Arbeidstijdenwet bekend is.[3] Hier ligt zeker verantwoordelijkheid bij de assistenten zelf.

Uitval en zwangerschap

Door 75 procent van de assistenten O&G wordt aangegeven dat er geen vervanging plaatsvindt bij uitval door zwangerschap of andere omstandigheden (specialismebreed vergelijkbaar percentage: 72 procent). Dit leidt direct tot krapte in de bezetting en wordt ook regelmatig ter sprake gebracht in de verschillende opleidingsregio's. Idealiter zou uitval één op één vervangen worden; zeker bij een gepland zwangerschapsverlof zien we mogelijkheden voor het aannemen van bijvoorbeeld een anios ter vervanging.

Veiligheid

Een kleine meerderheid van de assistenten O&G (63 procent, specialismebreed is dat 66 procent) geeft aan vaak tot altijd gesteund te worden bij een discussie over beleid in de overdracht. Wij vinden het opvallend dat assistenten regelmatig geen steun ervaren over beleid dat veelal in overleg met hun supervisor wordt gemaakt. Ter bevordering van een veilig leerklimaat verdient dit punt aandacht bij elke overdracht.

Opleidingsomstandigheden**

Opvallend is dat het percentage assistenten dat opnieuw voor de specialisatie O&G zou kiezen lager ligt dan het percentage specialismebreed: 85 procent versus 92 procent. Dit terwijl de tevredenheid over de opleiding hoger ligt bij O&G dan specialismebreed (85 procent versus 73 procent scoort ruim voldoende tot goed). Daarnaast voldoet de opleiding O&G overall beter aan de verwachtingen die er aanvankelijk waren vergeleken met de verwachtingen specialismebreed: 89 procent versus 82 procent.

Figuur 1 illustreert het percentage aios dat overweegt te stoppen met de opleiding. Dit lijkt iets gunstiger voor de opleiding O&G vergeleken met alle specialismen, maar toch heeft ruim één op de drie aios (37 procent) overwogen te stoppen. Slechts 26 procent hiervan heeft over deze twijfels gesproken met zijn/haar opleider, ons inziens ook een uitkomst die aandacht behoeft.

COVID-19

Slechts 14 procent van de aios O&G gaf aan géén effect van COVID-19 op de opleiding te hebben gehad; dit percentage is vergelijkbaar specialismebreed. De invloed was grotendeels beperkt

(40 procent) of in enige mate (33 procent). Het merendeel besprak dit naar tevredenheid met de opleider (75 procent), van alle aios besprak slechts 58 procent dit met de opleider.

Conclusie en consequenties

Met dit artikel hopen wij te bereiken dat er in opleidingsklinieken aandacht wordt besteed aan de uitkomsten van de veilig werken enquête van DJS. Tijdens opleidingsvergaderingen kunnen deze uitkomsten gespiegeld worden aan de lokale situatie en eventuele verbeterpunten geïdentificeerd worden. Ook bieden deze uitkomsten een handvat voor de individuele opleidingsgesprekken.
Naar aanleiding van deze resultaten volgen er vanuit de VAGO dit jaar nog twee vervolgenquêtes; de invloed van COVID op de opleiding en de werk-privébalans. We hopen hierbij op een hoger aantal respondenten waardoor we beter inzicht krijgen in de actuele werk- en opleidingssituatie van aios O&G.

* ingevuld door a(n)ios (n=120).
** ingevuld door alleen aios (n=95)

Referenties

1 Nationale a(n)ios-enquête 2020. *Gezond en veilig werken.* De Jonge Specialist, 11 december 2020. https://dejongespecialist.nl/2020/opleidingsklimaat-jonge-artsen-onder-druk
2 *Kwart van de jonge dokters overweegt te stoppen met opleiding.* Volkskrant, 11 december 2020.
3 *Arbeidstijden voor aios en anios.* De Jonge Specialist, september 2020.

Voortgang Registratie Commissie Obstetrie & Gynaecologie (RCO&G)

de commissie RCO&G

Inleiding

Over het nut en de noodzaak van kwaliteitsregistraties bestaat geen twijfel. De afgelopen decennia zijn er diverse voorbeelden geweest die hebben laten zien hoe kwaliteitsregistraties bijdragen aan het meten en aanzetten tot verbeteren van zorg: zo is er een afname in perinatale sterfte (Perined), een enorme verbeterslag in de sterfte als gevolg van coloncarcinoom met een halvering in acht jaar (DICA-registratie coloncarcinoom) en een significante afname van het aantal heuprevisies (LROI (Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten)). Kwaliteitsregistraties zijn essentieel voor het meten, leren en verbeteren van de zorg. En kwaliteitsregistraties kunnen belangrijke informatie leveren aan de patiënt en zorgverlener. Dit bevordert het gesprek tussen de patiënt en de zorgprofessional bij bijvoorbeeld de keuze van de juiste behandeling. Maar er zit ook een andere kant aan kwaliteitsregistraties. Ze geven een forse administratieve last van de zorgverlener, er is veel geld mee gemoeid en de governance is niet altijd even goed ingeregeld. Tijd dus om de kwaliteitsregistraties zelf te evalueren. Op landelijk niveau wordt eraan gewerkt om het woud aan kwaliteitsregistraties meer te structureren. Om dit te bereiken is landelijk onder andere het rapport *Advies commissie governance van kwaliteitsregistraties* van de Commissie Van der Zande vervaardigd. In het vervolgrapport van Keuzenkamp *Een programma voor regie op kwaliteitsregistraties en verbetering van data governance* zijn de aanbevelingen uit het rapport van Van der Zande uitgewerkt. Ten aanzien van de kwaliteits- en beheersfunctie van kwaliteitsregistraties ligt het voortouw bij zorgverleners en wetenschappelijke verenigingen. Vorig jaar is daarom de Samenwerkende Kwaliteits Registraties (SKR) opgericht die samenwerkt met de Federatie Medisch Specialisten (FMS). De FMS en de SKR vinden het belangrijk dat zorgprofessionals tezamen met patienten afspraken blijven maken over de inhoud en uitkomsten van kwaliteitsregistraties, en dat er duidelijke kaders zijn waarbinnen dataverwerkers met de kwaliteitsregistraties moeten opereren. Hierin is tevens de deskundigheid van een groot aantal kwaliteitsinstituten (NHR, Perined, LROI, DICA en Nefrovisie) geborgd.

Registratie Commissie Obstetrie en Gynaecologie (RCO&G)

Vanwege de behoefte aan het oprichten, inrichten en optimaliseren van kwaliteitsregistraties is in 2017 binnen de NVOG de Registratie Commissie Obstetrie & Gynaecologie (RCO&G) opgericht. Kwaliteitsregistratie betreft een complexe materie. Belangrijke voorwaarden voor het optimaal doen slagen van de kwaliteitsregisters zijn:

- zo min mogelijk registratielast, tools (dashboard) om de registratie te gebruiken voor een leer- en verbetercyclus om zo onder andere best practices met elkaar te delen;
- een goede governancestructuur;
- een koppeling tussen verschillende registratiesystemen (geen dubbele invoer);
- adequate financiering.

De RCO&G is de overkoepelende commissie van de bestaande (en eventueel op te richten) kwaliteitsinstituten (Perined, NGR (Nederlandse Gynaecologie Registratie), DGOA (Dutch gynaecological oncology audit, binnen DICA Dutch Institute for Clinical Auditing), LIR (Landelijke Infertiliteits Registratie) NethOSS) binnen de NVOG. Elke inhoudelijke pijler is vertegenwoordigd in deze commissie. De commissie is onderdeel van de Koepel Kwaliteit om de link met de kwaliteitscyclus te borgen.

Visie

Evaluatie van kwaliteit gaat veel verder dan alleen het registreren van complicaties en verrichtingen. Value Based

Figuur 1. Schematische weergave kwaliteitscirkel

Health Care (VBHC) en Patient Related Outcomes (PROM's) zijn de toekomst en moeten ook geïncorporeerd worden. Zoals ook beschreven in het NVOG-visiedocument Gynaecoloog 2025 zijn de volgende doelen gesteld:

- beschikbaar stellen van spiegelinformatie aan vakgroepen of individuen om vandaaruit verbeterpunten actief in te brengen in de kwaliteitscirkel;
- bestaande registratiesystemen doorontwikkelen en laten aansluiten bij registratie aan de bron;
- stimuleren van alle betrokkenen om toekomstbestendige registraties te organiseren en de financiële middelen daarvoor ter beschikking te stellen met goede toegankelijkheid voor toekomstige gebruikers, zowel zorgverleners als patiënten;
- afschaffen van niet-zinvolle diagnostiek en behandelingen actief bevorderen.

In aansluiting op bovenstaande heeft de RCO&G onderstaande doelen geformuleerd:

1. signaleren van knelpunten in het landschap van kwaliteitsregistratie (technische issues, betrouwbare aanlevering data, leveranciers, strategische positie);
2. knelpunten via het NVOG-bestuur en FMS op de landelijke tafels (VWS, ZN, Zorginstituut Nederland (ZIN) et cetera) krijgen;
3. verminderen van de registratielast ten behoeve van kwaliteitsevaluaties.

Registraties binnen de NVOG

De diverse kwaliteitsevaluaties binnen de NVOG zijn wisselend qua professionaliteit, governance, administratielast en financiering. Er zijn evaluaties met een lange historie en mogelijkheden tot spiegelinformatie (Perined). Anderzijds zijn er evaluaties die zich moeizaam kunnen doorontwikkelen als gevolg van gebrek aan financiering en een governancestructuur.

De diverse reeds bestaande kwaliteitsevaluaties hebben in meer of mindere mate last van de volgende knelpunten: administratielast, kwaliteit data aanlevering/terugkoppeling, beperking in mogelijkheden/koppelingen als gevolg van de AVG en gebrek aan structurele financiering.

De diverse evaluaties dienen ook als voorbeeld/best practices voor elkaar. Het evalueren van de kwaliteit van zorg kan met behulp van vastgestelde indicatoren. Bijvoorbeeld de SONCOS -indicatoren die in de DGOA geregistreerd worden: deze hebben een goede ontwikkelcyclus (PDCA). Wanneer indicatoren niet meer discriminerend zijn worden deze vervangen. Tweemaal per jaar is er overleg om de indicatoren te bespreken, te wijzigen en vast te stellen. Dit gebeurt onder leiding van DICA/FMS. Dit is ook van toepassing op de ketenset Integrale Geboortezorg (IG), onder leiding van het College Perinatale Zorg (CPZ). De vier inhoudelijke pijlers zijn verantwoordelijk voor de inhoud van de indicatoren en de commissie Kwaliteitsdocumenten voor het proces en de procedures. Deze link wordt gelegd vanuit de RCO&G met de Koepel Kwaliteit. Zoals bijvoorbeeld het lopende project (met perined fluxus data) om een tool te ontwikkelen hoe lokaal met behulp van een pdca-cyclus om te gaan met uitschieters. Een ander voorbeeld is de PDCA-cyclus met behulp van NGR-data zoals beschreven in de leidraad Implantaten.

Vermindering van registratielast

Parallel aan de opkomst van kwaliteitsregistraties is een forse toename van de administratieve last ontstaan. Om dit te begrijpen en met name op zoek te gaan naar fundamentele oplossingen is het van belang onderscheid te maken tussen het primaire en het secundaire proces. In het primaire proces worden data vastgelegd die van direct belang zijn voor de medisch inhoudelijke zorg. De verzameling van deze data vormt 'het dossier'. Het secundaire proces zijn processen die op de achtergrond aanwezig zijn. Voorbeelden van het secundaire proces zijn financiële afhandeling en kwaliteitsregistraties. In essentie zouden de data in het secundaire proces afgeleid moeten kunnen worden van de data die in het primaire proces worden vastgelegd. Daarmee is de term 'kwaliteitsregistratie' eigenlijk misleidend en is 'kwaliteitsevaluatie' veel treffender. De werkelijkheid is echter anders. Veel elementen van het secundaire proces worden door de zorgverlener handmatig vastgelegd.

Diverse ontwikkelingen van de laatste jaren bieden nieuwe kansen om toch meer nadruk te leggen op secundair datagebruik vanuit het primaire proces. Allereerst is er de eenheid van taal met zorginformatiebouwstenen (zib's). Daarnaast lopen landelijk diverse (VIPP-) programma's om elektronische uitwisseling van gegevens mogelijk te maken (MedMij, VIPP-5, Babyconnect). Ook is de Tweede Kamer voornemens de Wet Elektronische Gegevensuitwisseling in de Zorg (Wegiz) aan te nemen die dit gaat ondersteunen. Daarin kan in nauw overleg met het zorgveld via Algemene Maatregelen van Bestuur worden vastgelegd in welk uniform format de data moeten worden uitgewisseld (eenheid van taal), hoe deze data moeten worden uitgewisseld (architectuur) en waar de softwarepakketten aan moeten voldoen (certificering). Deze ontwikkeling sluit aan bij andere initiatieven, zoals 'registratie bij de bron', waarin wordt gestreefd naar eenmalig vastleggen ten behoeve van meervoudig gebruik.

De RCO&G zet zich in voor een eenmalige verslaglegging, eenheid in taal, zorginformatiebouwstenen (zib's), aansluiting bij EPD's, dataspiegeling (PDCA-cyclus), verplichtstellingnormen (kwaliteitsvisitaties), stimuleren van de ontwikkeling van PROMS (Patient-Reported Outcome Measures) en PREMS (Patient Reported Experience Measures). Door hierin voortdurend bovenstaand perspectief aan te houden, zorgen we ervoor dat alle initiatieven met elkaar verbonden worden, met een vermindering van registratielast tot gevolg.

Activiteiten

Om de registraties zo goed mogelijk te kunnen doorontwikkelen is het noodzakelijk om de knelpunten en behoeften te inventariseren en ze op de landelijke tafels te krijgen. Een ieder kan issues kenbaar maken via: kwaliteit@nvog.nl. Deze issues worden vervolgens via de pijlerafgevaardigden in de gebruikersgroepen van de softwaresystemen (HIX/Chipsoft, EPIC) ingebracht en via de NVOG op de landelijke tafels belegd (FMS/ZIN/VWS/ZN).

Via de SKR wordt er aangesloten bij het programma *Regie op kwaliteitsregistraties en verbetering van datagovernance.* Belangrijk aspect hiervan is om de structurele financiering van de kwaliteitsregistraties zoveel mogelijk te uniformiseren en te borgen.

Een aantal van de bestaande kwaliteitsevaluaties (NGR/LIR/DGOA) binnen de NVOG is aangesloten bij het FMS-project *Verduurzamen kwaliteitsregistraties* met als doel om uiteindelijk met een eenmalige afleiding uit het EPD de data door te leveren aan het betreffende kwaliteitsinstituut (eenmalige registratie, meervoudig gebruik). Het FMS-project *Eenheid van Taal* sluit hierbij aan (eenduidige registratie in het EPD). Een belangrijk onderdeel is ook het zoveel mogelijk uniformiseren van de complicatieregistratie. Ook dit is door de FMS opgepakt, en een projectaanvraag bij SKMS (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten) wordt ingediend in samenwerking met een aantal wetenschappelijke verenigingen (waaronder de NVOG) die actief deelnemen aan deze projectaanvraag.

Daarnaast vindt er doorontwikkeling plaats van bestaande registraties met dashboards en een daaraan gekoppelde kwaliteitscyclus, zoals recent voor de registraties van de implantaten in NGR is ontwikkeld en beschreven in de leidraad *Gebruik van implantaten bij genitale prolaps- en urine-incontinentiechirurgie* en deze registratie zal het komende jaar verder doorontwikkeld worden onder andere door het samenvoegen van de urologische en gynaecologische registratie van de continentieslings samen met de Nederlandse Vereniging voor Urologie.

Naast bovengenoemde activiteiten worden er nog vele ander acties vanuit de RCO&G verricht, gemonitord, dan wel gestimuleerd:

- deelname aan programma Uitkomstgerichte zorg (Gynaecologische oncologie, Stressincontinentie en Geboortezorg (ICHOM));
- monitoring en sturing bestaande en nieuwe registratie-initiatieven), onder andere in samenwerking met de pijlers;
- voor bestaande registraties: toetsing op veiligheid en het opstellen van een minimale dataset;
- ontwikkeling van een dynamische parameterset, die begint met het opstellen van een minimale dataset, zoals vastgesteld door de deelgebieden;
- evaluatie van effect en werkbaarheid van de registraties;
- begeleiden van de koppeling van bestaande grote ZIS (HIX, EPIC, et cetera);
- ontwikkeling standpunt inzake middelen, gelden, mankracht inzake databeheer binnen een ziekenhuis.

Kwaliteitsregistraties zijn noodzakelijk om te kwaliteitscyclus te kunnen voltooien. Het zorglandschap van kwaliteitsregistraties is complex. De RCO&G is de overkoepelende en brugvormende commissie binnen de NVOG om voor diverse aspecten van de registraties te faciliteren, inventariseren, monitoren, stimuleren en knelpunten op te pakken en te beleggen op de juiste tafels. Schroom dan dus ook niet om eventuele knelpunten en behoeften kenbaar te maken via kwaliteit@nvog.nl.

Referenties

Van der Zande: https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2019/07/05/advies-commissie-governance-van-kwaliteitsregistraties

Keuzenkamp: https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2021/07/07/overzicht-acties-en-planning-implementatie-rapport-keuzenkamp

De tijdsduur tussen prematuur gebroken vliezen en de geboorte

E.E.M. Vrolijk *thans anios gynaecologie, MUMC+, destijds semi-arts, MMC, Veldhoven*
L. Noben *anios gynaecologie, MMC, Veldhoven*
dr. H.J. Niemarkt *kinderarts-neonatoloog, MMC, Veldhoven*
dr. P.J. van Runnard Heimel *gynaecoloog-perinatoloog, MMC, Veldhoven*

In het geval van prematuur gebroken vliezen (PPROM) is de periode tussen het breken van de vliezen en de geboorte van groot belang voor zowel moeder als kind. Zowel in Nederland als internationaal is sprake van een afwachtend beleid. Uitstellen van de partus na PPROM brengt echter ook perinatale risico's met zich mee. In deze studie is gekeken naar de duur van de periode tussen vroege PPROM (AD 23^{+5} en 32^{+0} weken) en de bevalling en de invloed hiervan op de neonatale uitkomsten in onze derdelijnspopulatie.

Introductie

We spreken van prematuur gebroken vliezen (PPROM) indien er sprake is van gebroken vliezen vóór 37 weken zwangerschap. PPROM komt voor in 1-3% van alle zwangerschappen en is geassocieerd met zowel neonatale morbiditeit als mortaliteit.[1,2,3,4] Bij de neonaat kan PPROM pulmonale hypoplasie, necrotiserende enterocolitis of sepsis veroorzaken.[5] Het risico op perinatale morbiditeit en mortaliteit wordt sterk beïnvloedt door de zwangerschapsduur bij de geboorte. Een afwachtend beleid is bevorderlijk voor de foetale groei maar verhoogt het risico op infectie. Het inleiden van de bevalling na PPROM is daarentegen geassocieerd met risico's ten gevolge van prematuriteit. De meeste richtlijnen adviseren een afwachtend beleid.[6,7]

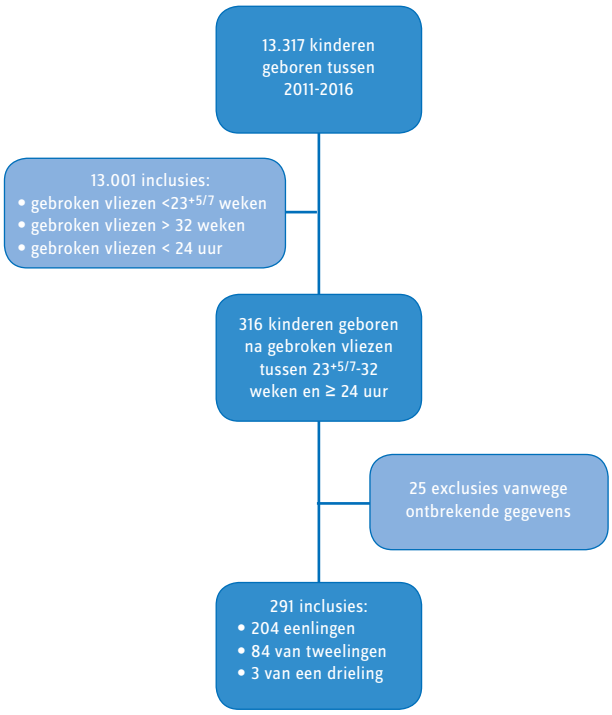
Een recent Cochrane-review naar het effect van inleiden versus expectatief beleid bij PPROM liet geen verschil zien in het optreden van neonatale sepsis tussen beide groepen.[8] Indien er geen contra-indicaties aanwezig zijn om de zwangerschap te continueren, wordt een afwachtend beleid aangeraden tot 37 weken zwangerschap. In het review werden echter ook studies meegenomen die enkel keken naar PPROM na 34^{+0} weken zwangerschap, waardoor het niet duidelijk is of een afwachtend beleid ook de optimale keuze is bij het breken van de vliezen bij een vroegere termijn. Eerder onderzoek heeft een omgekeerde relatie aangetoond tussen de latentietijd en de zwangerschapsduur bij het breken van de vliezen. Daarnaast hebben Walker et al. de invloed van de duur van de latentietijd bij PPROM $<34^{+0}$ weken op de neonatale uitkomsten onderzocht.[9] Er werd een significant verschil gezien in mortaliteit bij de groep neonaten met een latentieduur vanaf ten minste twee weken, vergeleken met de groep met een latentieduur tussen één en zeven dagen. Het grootste verschil in zowel mortaliteit (aOR 11,7; 95% BI 7,8-17; p=0,001) als overleving zonder morbiditeit (aOR 0,2; 95% BI 0,1-0,4; p=0,001) werd gezien bij een latentieduur van meer dan 28 dagen. Er zijn echter meer studies nodig om deze conclusie te bevestigen.[9]

Het optimale beleid na PPROM bij een vroegezwangerschapstermijn vergt dus verder onderzoek. Het doel van onze studie was: kijken naar het effect van de tijdsduur van het breken van de vliezen tussen 23^{+5} en 32^{+0} weken zwangerschap tot de bevalling op de maternale en neonatale uitkomst in onze derdelijnspopulatie om inzicht te verkrijgen in welke situaties een afwachtend beleid de meest gunstige optie is.

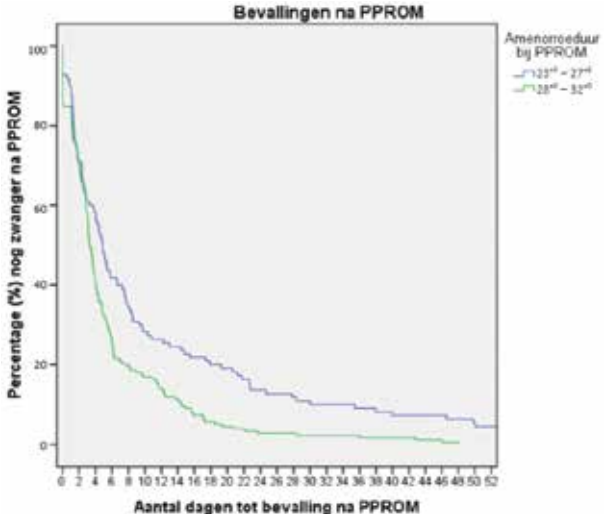
Methode

Deze retrospectieve cohortstudie werd verricht in het Máxima Medisch Centrum Veldhoven, een derdelijnscentrum voor verloskunde. De lokale medisch ethische commissie heeft een verklaring voor niet WMO-plichtig onderzoek afgegeven (METC-nummer N18.047). Alle vrouwen die bevallen zijn in de periode tussen 1 januari 2011 en 31 december 2016 waarbij de vliezen braken tussen 23^{+5} en 32^{+0} weken zwangerschap werden geïncludeerd. Vrouwen bij wie de duur van gebroken vliezen korter was dan 24 uur werden geëxcludeerd.

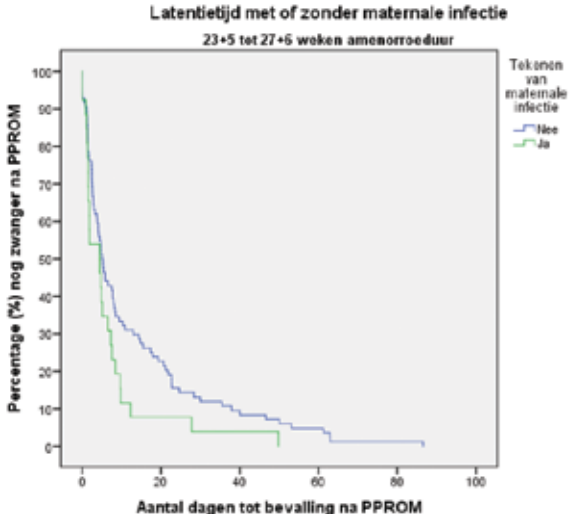
De primaire uitkomstmaat was de tijd tussen het breken van de vliezen en de bevalling, de zogenaamde latentietijd. Deze



Figuur 1. Inclusieschema



Figuur 2. Kaplan Meier curve voor de latentieperiode tussen het breken van de vliezen en de bevalling vergeleken tussen de subgroepen amenorroeduur bij het breken van de vliezen



Figuur 3. Kaplan Meier curve voor de latentieperiode tussen het breken van de vliezen (bij 23^{+5} tot 27^{+6} weken amenorroeduur) en de bevalling vergeleken tussen de groep met een maternale infectie en de groep zonder maternale infectie

werd berekend op basis van het tijdstip van gebroken vliezen en het geboortetijdstip, zoals genoteerd in het elektronisch patiëntendossier (EPD). De diagnose gebroken vliezen werd gesteld bij ten minste één van de volgende observaties: zichtbaar vruchtwaterverlies, een positieve varentest of echoscopische aanwezigheid van een oligohydramnion.

Daarnaast is er gekeken naar de aanwezigheid van een infectie bij de moeder. De diagnose werd gesteld indien een temperatuur >38°C, een CRP >10mg/L of leukocyten >15x10^9/L gemeten werd. Ook als er sprake was van foetale tachycardie op het cardiotocogram (>160 slagen per minuut) werd dit geregistreerd als een maternale infectie. Omdat tijdens een zwangerschap vaak een lichte leukocytose optreedt door fysieke stress hebben we gekozen voor een afkapwaarde van >15x10^9/L.[10] Er werd gekeken naar de hoogst gemeten waarde in de periode vanaf het moment van het breken van de vliezen tot de bevalling.

De neonatale uitkomstmaten waren perinatale sterfte, lage Apgar-score (<7 na 5 minuten) en neonatale morbiditeit zoals sepsis, positieve oor-, maag- en bloedkweken, necrotiserende enterocolitis (NEC) stadium I-IIIb, intraventriculaire hemorragie (IVH) graad I-IV, bronchopulmonaire dysplasie (BPD) en patent ductus arteriosus (PDA) zowel medicamenteus als operatief behandeld. Sepsis werd gedefinieerd als een combinatie van klinische symptomen, positieve bloedkweken en een verhoogd CRP. De andere uitkomstmaten werden uit de ontslagbrieven van de neonatologie of uit het EPD overgenomen.

De data werden verwerkt middels SPSS (versie 24). Er werd uitsluitend beschrijvende statistiek verricht. Op basis van de kwartielen van de duur van de gebroken vliezen werd de studiepopulatie ingedeeld in vier categorieën zoals beschreven in tabel 2. Daarnaast hebben we de studiepopulatie opgedeeld in twee subgroepen op basis van de amenorroeduur bij het breken van de vliezen, namelijk 23^{+5}-27^{+6} en 28^{+0}-32^{+0}. Deze verdeling is gemaakt op basis van cijfers waaruit blijkt dat de neonatale uitkomsten bij gebroken vliezen >28 weken zwangerschap beter zijn dan bij gebroken vliezen <28 weken zwangerschap.[11] Normaal verdeelde variabelen zijn weergegeven als gemiddelde met standaard deviatie (SD), overige variabelen als mediaan met interkwartielafstand (IQR). De neonatale uitkomsten zijn geanalyseerd met behulp van een logistische regressieanalyse. Er werden odds ratios gebruikt om het verschil aan te duiden tussen de verschillende categorieën. Voor alle uitkomsten is een p-waarde van <0,05 (met 95% betrouwbaarheidsinterval BI) gehanteerd als afkapwaarde voor significantie.

Resultaten

Tussen 2011 en 2016 werden 13.317 kinderen geboren in ons centrum. Na het excluderen van de bevallingen die niet voldeden aan de inclusiecriteria bleven er 291 neonaten (251 zwangerschappen) over die geïncludeerd werden voor deze studie. Dit waren 204 eenlingen, 84 kinderen van een tweeling en 3 kinderen van één drieling. De maternale en foetale baselinekarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Hierin valt met name op dat de groep vrouwen waarbij de vliezen braken tussen 28^{+0} en 32^{+0} weken zwangerschap veel groter was (60%) ten opzichte van de groep vrouwen waarbij de vliezen braken tussen $23^{+5/7}$ en 27^{+6} weken zwangerschap (40%).

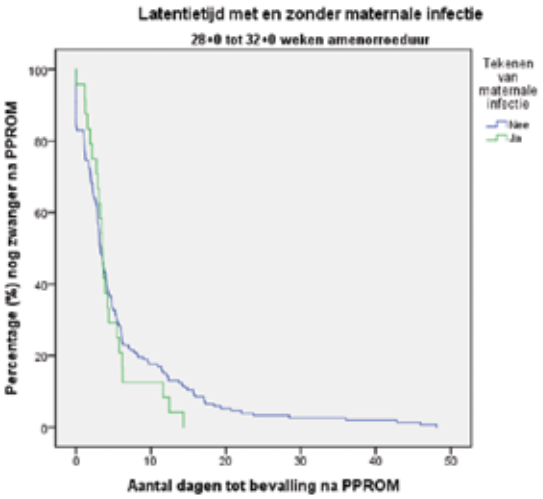
De duur van de latentietijd binnen onze studiepopulatie varieerde van 1 tot 86,6 dagen. De mediane latentietijd tussen het breken van de vliezen en de bevalling was 4,4 dagen (IQR: 7,2). In figuur 1 is de amenorroeduur bij het breken van de vliezen gesplitst in twee subgroepen van onder en boven de 28 (23^{+5}-27^{+6} weken en 28^{+0}-32^{+0}) weken zwangerschap met een mediane latentietijd van respectievelijk 5,4 (IQR: 13,5) en 3,9 (IQR: 4,4) dagen. Het gemiddelde verschil tussen deze twee groepen was 5,9 dagen (95% BI: 2,3-9,5, p=0,001). Figuur 1 laat ook zien dat een kortere amenorroeduur gerelateerd is aan een langere latentietijd. Deze omgekeerde relatie werd statistisch bevestigd door middel van de Pearson correlatie coëfficiënt (0,24, p<0,001). In figuur 2 en 3 worden de groepen latentietijd van het breken van de vliezen tot aan de

geboorte gesplitst op basis van het wel of niet voorkomen van een maternale infectie. Een maternale infectie is hierbij gediagnosticeerd zoals in de methode beschreven. In beide figuren is zichtbaar dat de groep vrouwen met een maternale infectie eerder bevalt dan de groep zonder maternale infectie. In beide groepen blijkt dit verschil echter niet significant verschillend te zijn (p-waarde AD 23^{+5}-27^{+6} p=0,052 en p-waarde AD 28^{+0}-32^{+0} p=0,535). Zoals hierboven aangegeven hebben wij niet alleen maternale maar ook neonatale uitkomsten geanalyseerd op basis van de eerder beschreven categorieën. In de

Tabel 1. Maternale en foetale baseline karakteristieken

	Gemiddelde ± SD "Mediaan" [IQR], Aantal (%)
Maternale leeftijd (jaren)	30,6 ± 5,4
17-30	106 (42,9)
30-43	141 (57,1)
BMI[1]	24,6 ± 5,1
<30	168 (66,7)
>30	35 (14,1)
Eenling zwangerschap	204 (70,1)
Meerling zwangerschap	87 (29,9)
Etniciteit	
Europees	202 (81,8)
Niet-Europees	45 (18,2)
Para	"0" [1]
Nulliparitеit	155 (62,8)
Multipariteit	92 (37,2)
Amenorroeduur bij PPROM (weken)	"29,0" [4]
$23^{+5/7}$ – 27^{+6}	98 (39,7)
28^{+0} – 32^{+0}	149 (60,3)
Modus partus	
Vaginaal	156 (63,2)
Sectio Caesarea	91 (36,8)
Gebruik van tocolytica[6]	
Ja	207 (83,8)
Nee	38 (15,4)
Tekenen van infectie	
Ja	46 (18,6)
Nee	201 (81,4)
Temperatuur	"37" [0,9]
<38	220 (89,1)
>38	27 (10,9)
CRP[2]	"15" [27,5]
<10	97 (39,3)
>10	142 (57,5)
Leukocyten[2]	"15,9" [7]
<15	103 (41,7)
>15	136 (55,1)
Foetale tachycardie op CTG[5]	
Ja	24 (9,7)
Nee	222 (89,9)
Positieve GBS kweek[3]	
Ja	46 (18,6)
Nee	196 (79,4)
Positieve PA voor chorioamnionitis[4]	
Ja	137 (55,5)
Nee	85 (34,4)

[1] 44 (17,8%) ontbrekende gegevens, [2] 8 (3,2%) ontbrekende gegevens, [3] 5 (2,0%) ontbrekende gegevens, [4] 24 (10,1%) ontbrekende gegevens, [5] 1 (0,4%) ontbrekende gegevens, [6] 2 (0,8%) ontbrekende gegevens. Afkortingen: SD = standaard deviatie, IQR = interkwartielafstand, BMI = body mass index, PPROM = prematuur gebroken vliezen, CRP = C-reactive protein, CTG = cardiotocogram, GBS = groep B streptokokken, PA = pathologie



Figuur 4. Kaplan Meier curve voor de latentieperiode tussen het breken van de vliezen (bij 28^{+0} tot 32^{+0} weken amenorroeduur) en de bevalling vergeleken tussen de groep met een maternale infectie en de groep zonder maternale infectie

groep met de kortste latentietijd (categorie 1: 1-2,5 dagen) werd bij 24,1% van de neonaten een perinatale sepsis vastgesteld. In categorie 3 en 4 was dit respectievelijk 6,6% en 3,2%. De odds ratio is 4,53 (95% BI 1,40-14,74) en 9,55 (95% BI 2,06-44,16) voor een sepsis bij een latentietijd van minder dan 2,5 dagen ten opzichte van een latentietijd van 4,4 tot 9,7 dagen en 9,7 tot 86,6 dagen, respectievelijk. Dit blijkt een significant groter verschil te zijn, wat betekent dat de kans op een sepsis groter is naarmate de latentietijd korter wordt.
Daarnaast waren de odds ratio's voor positieve bloedkweken, perinatale sterfte, BPD en PDA respectievelijk 3,51 (95% BI 1,53-8,08), 9,21 (95% BI 1,12-76,04), 5,12 (95% BI 1,37-19,26) en 7,63 (95% BI 2,42-24,07) in categorie 1 in vergelijking met categorie 4, wat ook significante verschillen blijken te zijn. De overige percentages blijken niet significant hoger of lager te zijn tussen de categorieën. De bovengenoemde percentages van de neonatale uitkomsten voor de verschillende categorieën worden weergegeven in tabel 3. In figuur 4 wordt het risico op het ontwikkelen van een perinatale sepsis weergegeven vergeleken tussen de groepen amenorroeduur bij het breken van de vliezen (23^{+5}-27^{+6} en 28^{+0}-32^{+0}). De curve laat zien dat de groep met een amenorroeduur tussen 23^{+5} en 27^{+6} weken zwangerschap een significant hogere kans had op het ontwikkelen van een sepsis dan de groep met een amenorroeduur tussen 28^{+0} en 32^{+0} weken zwangerschap (95% BI 0,04-0,21, p=0,005).

Discussie

In deze retrospectieve cohort studie hebben we de tijdsduur tussen vroeg prematuur gebroken vliezen en de geboorte

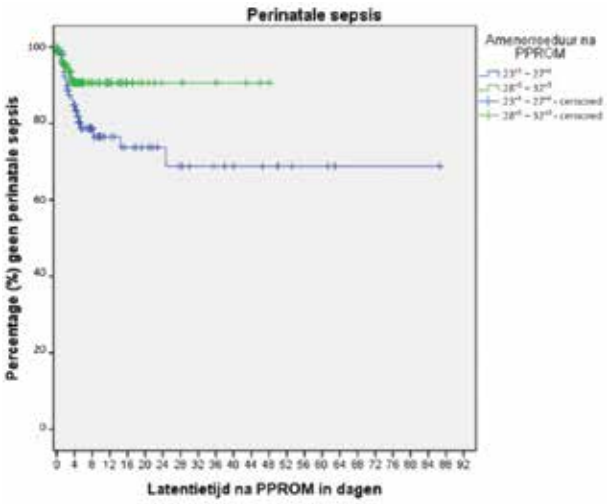
Tabel 2. Categorieën voor de latentietijd van PPROM in uren en dagen door middel van de kwartielen

	Uren	Dagen
Categorie 1	24 - 60,96	1 - 2,5
Categorie 2	60,96 - 105,12	2,5 - 4,4
Categorie 3	105,12 - 232,72	4,4 - 9,7
Categorie 4	232,72 - 2078,28	9,7 - 86,6

Tabel 3. Percentage neonatale uitkomsten voor elke categorie voor de latentietijd van PPROM

Neonatale uitkomst (%)	Categorie 1	Categorie 2	Categorie 3	Categorie 4	Totaal
Perinatale sterfte	13,1	6,3	6,6	1,6	6,9
Positieve bloedkweken	43,1	29,5	28,3	17,7	29,5
Sepsis	24,1	13,1	6,6	3,2	11,6
NEC	5,2	3,3	3,3	3,2	3,7
IVH	17,2	8,2	16,4	12,9	13,6
BPD	20,7	8,2	11,5	4,8	11,2
PDA	34,5	11,5	19,7	6,5	17,8
Lage Apgar score	27,4	20,6	37,1	32,3	29,3

Afkortingen: NEC = necrotiserende enterocolitis, IVH = intraventriculaire hemorragie, BPD = bronchopulmonaire dysplasie, PDA = patent ductus arteriosus.



Figuur 5. Kaplan Meier curve voor het ontwikkelen van een perinatale sepsis bij een langere latentieduur vergeleken tussen de subgroepen amenorroeduur bij het breken van de vliezen. Censored houdt de geboorte van een neonaat zonder perinatale sepsis in.

onderzocht. Daarnaast hebben we gekeken welke factoren van invloed waren op de duur van deze latentieperiode. We zagen dat 75% van onze populatie binnen tien dagen na het breken van de vliezen beviel. Dit komt overeen met eerder onderzoek waarin een mediane latentietijd wordt beschreven van zes en tien dagen met een range van vier tot vijftien dagen.[12,13]

Daarnaast vonden we een significant langere latentietijd in de groep waarbij de vliezen vóór 28^{+0} weken zwangerschapsduur braken vergeleken met de groep waarbij de vliezen tussen de 28^{+0}-32^{+0} weken zwangerschap braken. Deze omgekeerde relatie tussen de amenorroeduur bij het breken van de vliezen en de duur van de latentietijd werd eerder beschreven in verschillende studies.[12,13,14] Mogelijk speelt de voorkeur voor een afwachtend beleid vanwege prematuriteit binnen deze groep een rol. Wellicht heeft ook de modus partus invloed. Indien een primaire sectio is afgesproken vindt de bevalling vaak eerder plaats dan wanneer een vaginale partus wordt nagestreefd, omdat men dan wacht tot de zwangere vrouw in partu is of een eventuele inleiding soms enkele dagen kan duren. Uit recent onderzoek blijkt echter dat het aantal sectio's toeneemt naar mate de latentietijd vordert.[14] In onze analyses hebben we geen onderscheid gemaakt tussen primaire of secundaire sectio en of er sprake was van een inleiding of een spontane partus. Derhalve kunnen wij hier geen uitspraak over doen. Onze resultaten laten zien dat er bij vrouwen die binnen 2,5 dagen na het breken van de vliezen bevielen, er vaker sprake is van perinatale sepsis. Dit kan worden verklaard door het verhoogde risico op het ontwikkelen van een perinatale sepsis wanneer er reeds sprake is van een intra-uteriene infectie. Op dat moment is het nastreven van de partus geïndiceerd, waardoor de latentietijd korter wordt.[15] De eerder genoemde Cochrane-review liet geen verschil zien in het risico op neonatale sepsis tussen deze twee groepen.[8] Onze resultaten tonen een verhoogde kans op een perinatale sepsis als een zwangere vrouw kort na opname in verband met PPROM bevalt. Dit kan worden verklaard door het verhoogde risico op het ontwikkelen van een perinatale sepsis wanneer er reeds sprake is van een intra-uteriene infectie. Op dat moment is het nastreven van de partus geïndiceerd waardoor de latentietijd korter wordt.[15] Uit ons onderzoek blijkt echter dat er in onze populatie geen significant verschil is voor de latentietijd van de gebroken vliezen tussen de groep met een maternale infectie en de groep zonder een maternale infectie.

Het valt op dat bij een langere latentietijd, en dus een vroege amenorroeduur bij het breken van de vliezen, een lagere incidentie wordt gezien van neonatale sterfte en neonatale morbiditeit zoals positieve bloedkweken, BPD en PDA. Een afwachtend beleid bij prematuur gebroken vliezen lijkt dus zinvol om de neonatale uitkomst te verbeteren indien er geen tekenen van infectie zijn. Dit blijk ook uit het onderzoek van Baser et al. Zij concluderen dat er minder neonatale complicaties optreden in de groep waarbij PPROM optrad <32 weken amenorroeduur en de latentietijd >14 dagen was in vergelijking met dezelfde groep met een kortere latentietijd. De optimale latentietijd zou volgens deze studie 34,5 dagen zijn voor PPROM <29 weken en 11 dagen voor PPROM >29 weken.[14]

Door de retrospectieve opzet van ons onderzoek is er een verhoogd risico op zowel selectie- als informatiebias. Ook was het niet mogelijk de ontbrekende neonatale follow-up gegevens ten gevolge van overplaatsing tijdens opname te achterhalen. Verder hebben we bij de maternale-infectieparameters gekozen voor de hoogst gemeten waarde in de periode tussen het breken van de vliezen en de bevalling. Hierdoor is het niet duidelijk op welk moment de infectie heeft opgetreden en of dit heeft geleid tot een inleiding of

een sectio. Ondanks deze beperkingen geven onze resultaten een mooi overzicht van de mediane latentietijd na PPROM tussen 23^{+5} en 32^{+0} weken zwangerschap en de invloed van deze latentietijd op de neonatale uitkomsten.

Conclusie

De mediane tijdsduur vanaf het moment van PPROM tussen 23^{+5} en 32^{+0} weken zwangerschap tot aan de bevalling is 4,4 dagen. Er is een significant verschil in de duur bij PPROM vóór en na 28^{+0} weken zwangerschap: hoe eerder de vliezen breken des te langer de tijd tot aan de bevalling. Daarnaast is het risico op het ontwikkelen van een neonatale sepsis, perinatale sterfte, BPD of PDA lager bij een langere latentietijd. Echter is het mogelijk dat hierbij verstorende variabelen een rol spelen. De uitkomsten van deze studie kunnen gebruikt worden om zwangere vrouwen met de diagnose prematuur gebroken vliezen beter te counselen.

Referenties

1. Yu H et al, *Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review.* Biosci Trends. 2015;9(1):35-41.
2. Mercer BM. *Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management.* Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Cleveland USA. 2005;32(3):411-28.
3. Linehan LA, et al. *Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: A retrospective cohort study.* BMC Pregnancy Childbirth. Ireland. 2016;16(1):1-7.
4. Mercer BM, et al. *The preterm prediction study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing.* American Journal of Obstetrics and Gynecoly. 2000;183(3):738-45.
5. Duff P. *Evaluation and management of preterm premature rupture of membranes.* OBG Management. Florida USA. 2003;(June):57-61.
6. Ehsanipoor R, et al. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologists.* Prelabor Rupture of Membranes. ACOG Practice Bulletin. 2020;135(188):80-97.
7. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie&Gynaecologie. *Richtlijn breken van de vliezen voor het begin van de baring.* 2002 Versie 1.0;
8. Bond DM, et al. *Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks ' gestation for improving pregnancy outcome (Review).* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
9. Walker MW, et al. *Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants.* Journal of Perinatology. 2014;34(9):669-72.
10. Chandra S, et al. *Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy.* Indian Journal of hematology & transfusion medicine. 2012;28(3):144-6.
11. Pharande P, et al. *Preterm infant outcomes in relation to the gestational age of onset and duration of prelabour rupture of membranes : a retrospective cohort study.* BMJ paediatrics open. New South Wales. 2017;1-8.
12. Melamed N, et al. *Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes.* The journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine. Tel Aviv, Israel. November 2009;22(11):1051-6.
13. Pasquier J, et al. *Modeling the duration of the latency period after preterm premature rupture of the membranes according to maternal and pregnancy characteristics: DOMINOS study.* European journal of obstetrics and gynecology. 2008;139:157-63.
14. Baser E, et al. *The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly.* Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Feb 2020. 33:13,2274-2283.
15. Chan GJ, et al. *Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis.* BMC infectious diseases. Boston USA. 2015;1-16.

Samenvatting

Het prematuur breken van de vliezen kan ernstige gevolgen hebben voor zowel moeder als kind. Bij vroege PPROM (23^{+5}-32^{+0} weken) was de latentietijd 4,4 dagen. De latentietijd bij PPROM tot aan de bevalling blijkt af te hangen van de amenorroeduur op het moment van het breken van de vliezen. Er is een verschil tussen PPROM tussen 23^{+5} en 27^{+6} en 28^{+0} en 32^{+0} weken zwangerschap. Het gemiddelde verschil tussen deze twee groepen is 5,9 dagen.

Daarnaast is het risico op het ontwikkelen van een neonatale sepsis groter bij een latentieperiode van minder dan 2,5 dagen ten opzichte van een latentieperiode van meer dan 4,4 dagen. Het risico op het ontwikkelen van positieve bloedkweken, perinatale sterfte, BPD en PDA is lager bij een langere latentietijd. Het is mogelijk dat hierbij verstorende variabelen een rol spelen. Verder onderzoek is nodig om meer inzicht te krijgen in de risico's van PPROM.

Trefwoorden

prematuur gebroken vliezen, latentietijd, neonatale uitkomsten

Summary

Preterm premature rupture of membranes can have serious consequences for both mother and child. The median latency period was 4.4 days. The latency period appears to depend on the gestational age at rupture of membranes. There is a difference between PPROM between 23^{+5} and 27^{+6} weeks pregnancy and 28^{+0} and 32^{+0} weeks pregnancy. The mean difference between those groups is 5.9 days.

Besides that, the risk of getting neonatal sepsis is higher for a latency time shorter than 2.5 days in comparison with a latency time longer than 4.4 days. The risk of getting positive cultures, perinatal death, BPD or PDA is lower at a longer latency time. However it is possible that there are confounders for these outcomes. Therefore more research is needed to confirm these results with correction for confounders.

Keywords

preterm prelabor rupture of membranes, premature rupture of membranes, latency period, neonatal outcomes

Contact

E.E.M. Vrolijk, vrolijkelisa@hotmail.com, 06 20058060

Verklaring belangenverstrengeling

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

Abdominale transvesicale benadering voor mesh-erosie in de blaas

dr. A. Overbeek *gynaecoloog, NWZ locatie Alkmaar*
drs. L.C. Gerbrandy-Schreuders *uroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC en Bergman Clinics, Divisie Vrouw*
prof dr. J.P. Roovers *hoogleraar urogynaecologie, Amsterdam UMC, locatie AMC en Bergman Clinics, Divisie Vrouw*
drs. C.R. Kowalik *gynaecoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC en Bergman Clinics, Divisie Vrouw*

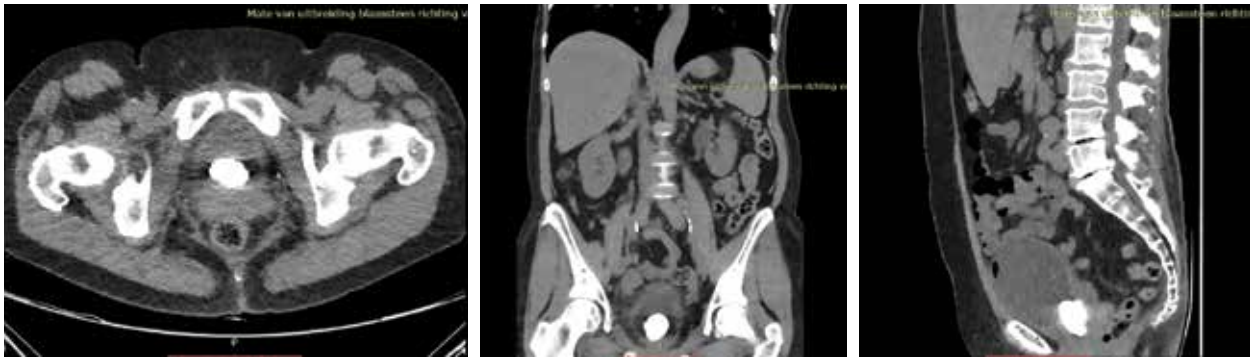
In het Amsterdam UMC is uitgebreid chirurgische ervaring opgedaan met transvesicale resectie van mesh in geval van erosie in de blaas. Om deze operatieve benadering te onderbouwen beschrijft dit artikel eerst een vijftal casussen waarbij een erosie in de blaas van mesh-materiaal na prolaps of incontinentie chirurgie via een (open) abdominale transvesicale benadering werd verwijderd.

Casus 1

Een 56-jarige para 2 met klachten van recidiverende urineweginfecties, bekken- en buikpijn en een hoge mictiefrequentie heeft een uitgebreide urogynaecologische voorgeschiedenis: plaatsing van een Prolift totalis in 2007 als primaire behandeling van gecombineerde voorwand- en achterwandprolaps, een vaginale hysterectomie in 2010 (indicatie: complexe hyperplasie van endometrium bij recidiverend postmenopauzaal bloedverlies in combinatie met descensus uteri stadium 2), een mesh-erosie in de blaas in 2011 waarvoor een partiële mesh-resectie en re-implantatie van de rechter ureter is uitgevoerd. In 2016 wordt zij naar het Amsterdam UMC verwezen vanwege een blaassteen. Bij gynaecologisch onderzoek is er pijnlijke palpatie van de vaginawanden, zonder mesh-exposure. Echoscopisch echter lijkt de resterende mesh opnieuw door te lopen tot in de blaaswand. Cystoscopie bevestigt een recidief mesh-erosie ter hoogte van de overgang blaashals/trigonum met multipele concrementen ter plaatse die gefixeerd lijken te zitten aan de blaaswand. Een CT-scan (figuur 1) laat een forse, grove verkalking zien ter plaatse van het trigonum van de blaas, zich uitbreidend tot de excavatio vesico-uterina met een verdikt aspect van de vaginatop.

Besloten wordt een transvesicale mesh-resectie te verrichten. Er wordt via mediane onderbuiksincisi een zogenaamde 'sectio alta' (cysto(litho)tomie) verricht. Hierbij wordt, via de retropubische ruimte (het cavum Retzii), de blaas benaderd om deze vervolgens via een sagittale blaasvoorwandincisie te openen. Een grote blaassteen ligt los en wordt eenvoudig manueel verwijderd. De kleinere concrementen zijn vergroeid met het intravesicaal liggende deel van de mesh. JJ-katheters worden intra-ureteraal geplaatst na visualisatie met i.v. methyleenblauw. Vervolgens wordt via vaginale benadering een vlak gecreëerd ter hoogte van de vesicovaginale fascie, en in de top wordt de mesh gepalpeerd en vrijgeprepareerd. De mesh-erosie in de blaas wordt omsneden en in toto met het gecalcificeerde mesh-deel via de cystotomie verwijderd. Vanaf de vaginale zijde wordt de blaas gesloten met controle op lekkage met methyleenblauw. De blaasvoorwand wordt gesloten met achterlaten van een suprapubische katheter en transurethrale katheter (CAD) evenals een vaginaal tampon. Tien dagen postoperatief wordt een X-(mictie) cystogram verricht waarbij geen aanwijzingen zijn voor urinelekkage zodat alle katheters in twee tempi verwijderd kunnen worden. Bij de postoperatieve controle zijn er nog milde blaasklachten als urgency en frequente mictie, maar urineweginfecties zijn uitgebleven. Anderhalf jaar later presenteert patiënte zich echter opnieuw met klachten: hernieuwde urineweginfecties en obstructieve mictie en pijn. Opnieuw laat een echografie blaasstenen zien die gefixeerd lijken, wijzend op een nieuwe mesh-erosie met calcificaties. Een cystoscopie bevestigt deze diagnose (figuur 2).

Besloten wordt ditmaal te pogen de steen en resterende mesh alleen via vaginale benadering te verwijderen, echter



Figuur 1. De CT-scan toont een forse verkalking ter plaatse van het trigonum van de blaas, zich uitbreidend tot de xcavatio vesico-uterina met een verdikt aspect van de vaginatop

Figuur 2. Blaassteen zichtbaar bij cystoscopie

peroperatief lijkt dat niet haalbaar vanwege de hoge ligging van de mesh en wordt toch een aanvullende laparotomie verricht met een sectio alta. Plaatsing van JJ-katheters lijkt ditmaal niet noodzakelijk vanwege een veiligere lokalisatie van de mesh-erosie. Deze wordt opnieuw omsneden en met de calcificaties erop in toto verwijderd. Subvesicaal is bij vaginale palpatie alsmede bij palpatie van de blaasbodem geen aanwijzing meer voor resterende mesh. De blaasachter- en voorwand worden achtereenvolgens in twee lagen gesloten. Er wordt een transurethrale katheter en een vaginale tampon geplaatst. Postoperatief laat een X-cystogram nog minimale lekkage aan de linkerzijde zien. Een controle-CT-scan toont geen evidente afwijkingen. Uiteindelijk kan de CAD verwijderd worden en bij postoperatieve controle na zes weken is patiënte goed hersteld. Bij controle respectievelijk één en twee jaar na de laatste ingreep is zij, behoudens milde stressincontinentie, nog steeds klachtenvrij en worden bij controlecystoscopie geen hernieuwde erosies of stenen gezien. Urineweginfecties hebben zich niet meer voorgedaan.

Casus 2

Een 56-jarige para 2 met klachten van recidiverende urineweginfecties en chronische buikpijn is bekend met de ziekte van Crohn, fibromyalgie en een recente diagnose (2019) van dunnevezelneuropathie. Haar urogynaecologische voorgeschiedenis vermeldt op 44-jarige leeftijd een vaginale uterusextirpatie en vijf jaar later een laparotomische sacrocolpopexie vanwege prolapsklachten. Vanwege een symptomatische rectocele ondergaat zij op 50-jarige leeftijd een Prosima posterior procedure (mesh in vagina-achterwand). Enkele jaren later, patiënte is dan 55 jaar, krijgt zij blaasklachten waarbij in een ziekenhuis elders een blaassteen wordt geconstateerd. Daarbij wordt ook een (proleen) hechtdraad gevisualiseerd naast de steen. Beide kunnen door de uroloog transurethraal verwijderd worden. Patiënte meldt zich echter een half jaar later in het Amsterdam UMC met opnieuw klachten van pijn en terugkerende urineweginfecties.
Bij lichamelijk onderzoek is de vaginatop vrijwel niet bereikbaar en is er een sterke verdenking op overcorrectie van de sacrocolpopexie met overmatige spanning op de proximale arm van de sacrocolpopexie-mesh. Bij cystoscopie is ter hoogte van de achterwand van de blaas een afwijkende impressie zichtbaar, suspect voor mesh-erosie met beginnende steenvorming. Besloten wordt de mesh te klieven om zo de spanning te verminderen en daarnaast, via een open, transvesicale route, dat deel van de mesh dat gedeeltelijk in de blaaswand zit te verwijderen. Beiderzijds wordt preventief een JJ-katheter geplaatst. De ingreep verloopt ongecompliceerd, maar twee dagen postoperatief ontwikkelt patiënte toenemende buikpijn en koorts, geduid als mogelijke urinelekkage ter plaatse van de blaaswandincisie in combinatie met een gecompliceerde urineweginfectie/urosepsis. Een CT brengt geen andere gezichtspunten en naast het starten van Ceftriaxon en Metronidazol i.v., wordt de transurethrale katheter verwisseld voor een katheter met kortere ballonpunt. Urine- en bloedkweken blijven negatief en na snelle daling van de temperatuur kan patiënte in goede klinische conditie worden ontslagen. Tien dagen postoperatief laat een X-cystogram geen lekkage meer zien waarna de CAD en JJ-katheters verwijderd kunnen worden. Bij de nacontrole na zes weken heeft patiënte nog overactieve blaasklachten. Bij controle-echo worden geen intravesicale afwijkingen gezien en er is een residuloze mictie. Vanwege bekkenbodemoveractiviteit wordt zij aanvullend behandeld bij de bekkenfysiotherapeut. De chronische buikklachten zijn helaas niet verbeterd na de ingreep, maar urineweginfecties zijn wel weggebleven.

Casus 3

Een 62-jarige para 2, verwezen naar ons centrum in verband met een verdenking op een blaaserosie van de Prolift anterior, klaagt sinds één jaar over pijn in de onderbuik, frequente mictie en nycturie. Er is geen urine-incontinentie. De (uro)gynaecologische voorgeschiedenis vermeldt een AUE (in verband met uterus myomatosus), enkelzijdige adnexextirpatie, achterwandplastiek, prolift anterior en TVT-O (verricht in verband met verzakkingsgevoel van de urethra, er was geen sprake van incontinentie). Bij vaginaal toucher wordt opgemerkt dat de mesh ter plaatse van de vaginavoorwand opgekruld lijkt te liggen. Ter plaatse van de vaginatop zijn geen afwijkingen. Bij urinescreening wordt hematurie gezien, met op een CT-scan een afwijking in de blaas met milde hydronefrose. Een cystoscopie toont een corpus alienum op de blaasbodem met hierop calcificaties; de werkdiagnose mesh-erosie wordt gesteld. Er wordt gekozen voor een vaginale benadering. Na transurethrale plaatsing van JJ-katheters wordt de vaginavoorwand geopend en blijkt de mesh zeer proximaal opgerold in de voorwand te liggen. De mesh wordt vrijgeprepareerd van omliggende weefsel en scherp gekliefd waarbij uiteindelijk in de blaas wordt uitgekomen. Hierna wordt besloten de mesh circulair uit de blaasachterwand te excide-

Figuur 3. X-mictiecystogram tien dagen postoperatief

ren, waarna blaas en vaginavoorwand gesloten worden met Novosyn in meerdere lagen. De CAD en JJ-katheters kunnen tien dagen postoperatief verwijderd worden nadat het X-cystogram geen urinelekkage laat zien (figuur 3).

Het postoperatief herstel is ongecompliceerd. Echter, 2,5 jaar na de ingreep presenteert patiënte zich opnieuw. De belangrijkste klachten zijn ditmaal frequente mictie en microscopische hematurie. Bij onderzoek wordt een milde rectocèle gezien en mogelijk in de rechter laterale fornix een kleine verhevenheid. Bij cystoscopie wordt de mesh-erosie echter direct zichtbaar in de midlijn, direct achter de trigonale richel. Ditmaal wordt een abdominale transvesicale benadering (sectio alta) voorgesteld via Pfannenstiel. De mesh-erosie bevindt zich vlakbij de ureterostia zodat deze worden gestent middels JJ-katheters. In de blaasachterwand wordt de erosie vrijgeprepareerd waarbij onderliggende mesh subvesicaal zo ruim mogelijk wordt meegenomen. Hiervoor wordt het peritoneum geopend om een goede mesh-resectie te verrichten. De blaasachterwand en -voorwand worden in twee lagen gesloten, met aansluitend controle op lekkage met methyleenblauw via de CAD. Het postoperatieve X-cystogram laat geen urinelekkage zien. Patiënte klaagt postoperatief nog enige tijd over gevoel van blaaskrampen, maar dit verdwijnt uiteindelijk geheel. Bij een controle-cystoscopie drie maanden na de operatie worden geen intravesicale afwijkingen gezien.

Casus 4

Een 75-jarige patiënte kreeg op 63-jarige leeftijd een retropubische midurethrale sling (R-TVT) in verband met stress-incontinentie. Zij presenteert zich met klachten van macroscopische hematurie na inspanning. Pijnklachten staan niet op de voorgrond en zij heeft geen recidiverende urineweginfecties. Er wordt met cystoscopie een erosie van de TVT in de blaas aangetoond met een enorme schotelvormige blaassteen daarop die een goede verklaring kan zijn voor de intermitterende hematurie (figuur 4). Patiënte vertelt eerder twee operaties elders ondergaan te hebben vanwege blaasstenen, maar de laatste ingreep (endoscopische lithotripsie) was toen niet succesvol geweest vanwege de forse afmeting van de blaassteen (3x4 cm). Wij besluiten tot een laparotomische (transvesicale) benadering waarbij er via een sectio alta toegang verkregen wordt tot de blaas. De steen wordt in toto verwijderd en de 'overstekende tape' wordt aan weerszijden van de blaaswand doorgenomen. Een suprapubische katheter wordt tijdelijk achtergelaten. Het X-cystogram tien dagen postoperatief laat geen lekkage zien, waarna de suprapubische katheter na mictieobservatie wordt verwijderd. Patiënte is nadien klachtenvrij.

Casus 5

Een 68-jarige patiënte met in de voorgeschiedenis een sacrocolpopexie heeft sinds twee jaar dag en nacht last van urineverlies. Ook klaagt zij over toegenomen fluor vaginalis en enig vaginaal bloedverlies. Zij is voor deze klachten elders gezien waarbij bij de initiële cystoscopie een Proleen hechtdraad is verwijderd, en bij een vervolgcystoscopie in de blaas een corpus alienum met verkalkingen wordt gevonden. Het urineverlies is progressief. Bij onderzoek in onze kliniek wordt bij gynaecologisch onderzoek in de laterale fornix links een fistelopening gezien naar de blaas met een diameter van 3 mm. Een CT-scan toont verkalkingen ter plaatse van de uretero-vesicale overgang rechts en een mogelijk fisteltraject (figuur 5).

Er wordt besloten tot een operatieve ingreep met excisie van de mesh uit de blaas en medenemen van de vesicovaginale fistel via open transvesicale benadering (sectio alta). De ingreep wordt gecompliceerd door een klein serosaletsel van de darm (2 mm) wat eenvoudig kan worden overhecht. De exposure van de mesh bevindt zich in de blaasbodem waarbij allereerst JJ-katheters worden geplaatst. Vervolgens wordt de mesh-erosie en de fistelingang ruim geëxcideerd. Daarna wordt de vaginatop geopend en wordt vanaf de vaginale zijde de blaasbodem en vervolgens de vaginatop gesloten. Na het sluiten van de blaasvoorwand wordt een suprapubische katheter en buikdrain geplaatst. Bij nacontrole zijn de mictieklachten en de buikpijn verdwenen en behoudens een eenmalige urineweginfectie is het postoperatief beloop ongestoord. Bij cystoscopie drie maanden postoperatief worden geen afwijkingen gezien.

Beschouwing

Meer dan 40% van de vrouwen boven de 40 jaar heeft een prolaps. In Nederland worden jaarlijks 17.000 prolapsoperaties verricht.[1] Het recidiefpercentage na prolapschirurgie is helaas hoog, waardoor een op de zes vrouwen opnieuw een ingreep moet ondergaan.[2] Dit heeft in jaren 90 geleid tot de (versnelde) introductie van vaginale implantaten. Ook in de

Figuur 4. Cystoscopie met mesh-erosie met hierop forse calcificaties

Figuur 5. CT met verkalkingen ter plaatse van de uretero-vesicale overgang rechts en mogelijk fisteltraject

incontinentiechirurgie wordt al jaren gebruik gemaakt van polypropyleen mesh-materiaal in de vorm van mid-urethrale slings. Zowel bij de behandeling van stressincontinentie (SUI) als voor prolaps hebben gerandomiseerde studies laten zien dat de anatomische en functionele uitkomsten beter zijn na gebruik van mesh-materiaal dan zonder gebruik van mesh. Helaas gaat het gebruik van implantaten zowel voor prolaps als voor SUI in een klein percentage gepaard met postoperatieve (ernstige) complicaties, zoals exposure (mesh door vagina-epitheel), erosie (mesh door blaas of darm) of chronische pijnklachten. In de relevante Cochrane-reviews over effectiviteit en complicaties van deze technieken worden percentages van 2-2,5% na incontinentiechirurgie[3] en 11,4% na anterieur herstel van de voorwand met een vaginale mesh beschreven.[4] Na laparoscopische sacrocolpopexie of robotgeassisteerde laparoscopische sacrocolpopexie lijkt het erosiepercentage lager dan na vaginale mesh-chirurgie, maar hierover zijn minder methodologisch goede studies verricht. De incidentie van blaaserosie na laparoscopische sacrocolpopexie of robot-geassisteerde sacrocolpopexie varieert tussen 0 en 13,3%, waarbij de meeste studies een retrospectief design hebben en de inclusie- en exclusiecriteria veel verschillen.[5] Erosie van mesh in de blaas kan ook na langere tijd nog ontstaan. In case-reports wordt een interval tussen ingreep en diagnose tot tien jaar gerapporteerd. Risicofactoren voor mesh-erosie zijn gebruik van steroïden, diabetes, ervaring van de chirurg, hematoomvorming en het type mesh (kleinere poriën).[6] Bij plaatsing in het onjuiste anatomische vlak of door te hoge trekkracht aan de mesh-armen kan dit leiden tot druknecrose. Hierdoor kan er pas geleidelijk, na jaren, een erosie ontstaan. De symptomen van een blaaserosie door mesh zijn vaak niet specifiek. Klachten omvatten hematurie, suprapubische pijn, urgency, dysurie en recidiverende urineweginfecties. Ook bij blaasledigingsstoornissen en blaasopslagklachten, niet reagerend op conventionele therapie, moet gedacht worden aan mesh-erosie indien er sprake is van een chirurgische voorgeschiedenis van mesh of tape in het bekkengebied.

Cystoscopie is de gouden standaard in de diagnostiek. Als gevolg van mesh-erosie in de blaas kan tevens steenvorming ontstaan; dit kunnen kleine calcificaties betreffen, echter soms ook grote stenen. Bij dit proces speelt bacteriurie een belangrijke rol. Een dunne biofilm van micro-organismen in de urine hecht zich op de mesh die als corpus alienum fungeert, waarbij door specifieke enzymomzettingen kristalvorming wordt geïnduceerd. Urologen hebben veel ervaring met de behandeling van blaasstenen waarbij kleine stenen behandeld kunnen worden met transurethrale cystolithotrypsie. Voor grotere blaasstenen is een open transabdominale benadering aangewezen.[7] Deze ingreep wordt in de urologie 'sectio alta' genoemd, de hoge snede. Deze ingreep via de suprapubische route werd in 1562 voor het eerst beschreven. In die tijd was de meest gangbare behandeling de lage (steen)snede die perineaal werd uitgevoerd. De patiënt werd dan in steensnedepositie (lithotomie-positie) stevig vastgehouden zodat de steensnijder perineaal de steen kon verwijderen. Deze manier was favoriet vanwege een lagere kans op fataal (darm)letsel en daarmee overlijden. Het perineale steensnijden is uiteraard verlaten voor de transurethrale benadering van blaasstenen, maar de sectio alta wordt nog altijd door urologen toegepast op indicatie.

In een recent systematisch review werden verschillende transurethrale benaderingen voor het verwijderen van mesh-erosies in de blaas met elkaar vergeleken.[8] Het review beschrijft twintig case-series met respectievelijk 108 patiënten die werden behandeld met een holmium laser en negentig patienten waarbij de mesh-erosie middels resectoscoop transurethraal werd verwijderd. De conclusie van het review is dat een endoscopische, transurethrale methode effectief kan zijn, waarbij het gebruik van de holmium laser een uiteindelijke success rate had van 92% en gebruik van de resectoscoop 98%. Echter, bij 20-25% van de patiënten waren één of meerdere herhalingen van de procedure nodig. Daarbij was de follow-up in vijftien van de twintig studies korter dan twee jaar. Genoemde complicaties (behoudens terugkeer van urineincontinentie) waren bij de holmium laser urineweginfectie (1,9%) en blaasledigingsproblematiek (1%), bij gebruik van de resectoscoop vesicovaginale fistels (3%) en blaasletsels (3%). Deze percentages geven een rooskleurig beeld van de transurethrale benadering, maar er moet rekening gehouden worden met het feit dat deze studie alleen mesh-erosies als gevolg van mid-urethrale slings (MUS) beschrijft. Zo'n tape-erosie is meestal slechts op twee plekken in de blaaswand aanwezig, namelijk daar waar de tape de blaaswand perforeert. Doornemen van de tape op blaaswandniveau is relatief eenvoudig waarbij de doorgenomen tape, door het verminderen van de spanning, snel enigszins retraheert en niet meer met de blaasmucosa in contact staat. Het urotheel (blaasmucosa) sluit zich meestal snel weer over het defect heen bij drainage middels CAD. In de door ons behandelde patiënten met een tape-erosie zijn er na behandeling geen recidief erosies meer opgetreden. Bij een blaaserosie door een vaginale mesh kan de situatie complexer zijn, omdat deze over een groter oppervlak kan eroderen. Bij transurethrale resectie kan alleen het zichtbare deel van de mesh-erosie verwijderd worden. Deze resectie blijft meestal relatief oppervlakkig, vanwege voorzichtigheid van de operateur gezien de reële kans op een transmurale blaasperforatie, met eventueel (hoogenergetisch of diathermisch) letsel van een achterliggend orgaan, zoals darm, uterus of adnex. Ook is er een kans op laat postoperatief optreden van urinelekkage door coagulatienecrose van de blaaswand bij een diepe resectie. Een

Tabel 1. Overzicht van de verschillende benaderingswijzen voor het verwijderen van mesh-erosies in de blaas en hun voor- en nadelen

Benadering	Meest geschikt voor	Voordelen	Nadelen
Transurethraal	• MUS met in- en uitgangserosie	• Kort herstel • Dagbehandeling	• Alleen het zichtbare deel van de mesh-erosie wordt verwijderd
Vaginaal	• Kleine blaaserosie door mesh in voorwand • Erosie van MUS of periurethraal bulking agent in de urethra	• Beperkte invasiviteit van de operatie, redelijk snel herstel • Tactiele informatie over de precieze lokalisatie van de eventuele mesh-resten • Gelijktijdig behandelen vaginale mesh exposure mogelijk	• Kans op postoperatief ontstaan van een vesicovaginale of urethrovaginale fistel • Geen gelijktijdige ureterreïmplantatie mogelijk indien peroperatief dit noodzakelijk lijkt
Laparoscopisch	• Grotere of complexe erosies door MUS, vaginale mesh, abdominale mesh (sacrocolpopexie)	• Goede expositie • Sneller postoperatief herstel tov laparotomie • Mogelijkheid om een groot deel (of de volledige) mesh intra- en subvesicaal te verwijderen	• Grote stenen niet door trocart • Gebrek aan tactiele feedback
Laparotomisch (sectio alta)	• Grotere of complexe erosies door MUS, vaginale mesh, abdominale mesh (sacrocolpopexie)	• Goede expositie • Mogelijkheid om een groot deel (of de volledige) mesh intra- en subvesicaal te verwijderen • Tactiele informatie over de precieze lokalisatie van eventuele meshresten • Verwijderen grote blaasstenen	• Langer postoperatief herstel

ander nadeel van een transurethrale behandeling van een mesh-erosie is dat er geen tactiele informatie is om resterende mesh te palperen en zo te traceren. Een laparoscopische benadering, met of zonder pneumovesicum, wordt ook beschreven. Recente case-series tonen goede resultaten zonder recidief na 1-3 jaar follow-up.[9-11] De voordelen hierbij zijn, ten opzichte van de laparotomische benadering, sneller postoperatief herstel door minder invasieve benadering en, ten opzichte van een transurethrale benadering, een veel betere expositie en mogelijkheid tot verwijderen van de gehele mesh. Nadeel kan zijn dat grote stenen niet door de trocart verwijderd kunnen worden en eveneens het gebrek aan tactiele feedback. Bij de transvesicale benadering (sectio alta) wordt via een pfannenstiel of mediane onderbuiksincisie de blaasvoorwand sagittaal geopend. Dit heeft als voordeel: (1) een goede expositie, (2) de mogelijkheid om een groot deel (of de volledige) mesh intra- en subvesicaal te verwijderen en (3) tactiele informatie over de precieze lokalisatie van eventuele meshresten. Tevens kunnen grote blaasstenen op deze wijze gemakkelijk worden verwijderd. Voor een overzicht van deze benaderingswijzen zie tabel 1. Soms kunnen ook verschillende benaderingswijzen worden gecombineerd (bijvoorbeeld zowel vaginaal als abdominaal).

Wij hebben gepoogd de bestaande literatuur over dit onderwerp samen te vatten in tabellen, waarbij de studies over blaaserosies worden uitgesplitst per techniek en waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen het soort mesh en de indicatie (stressincontinentie (tabel 3) en prolaps (tabel 4)). Er is niet veel literatuur beschikbaar over erosies na meshgebruik bij prolapschirurgie. Uit de spaarzame case-reports blijkt dat, indien er in deze gevallen voor een behandeling met holmium laser wordt gekozen, dit vrijwel altijd leidt tot heroperatie als gevolg van een hernieuwde erosie of complicaties. De recidiefpercentages na (robot-geassisteerde) laparoscopisch of laparotomisch ingrijpen lijken lager, maar gezien de kleine aantallen niet betrouwbaar te interpreteren. Helaas bestaan er geen studies die een abdominale (zowel laparotomische als laparoscopische) benadering met een transurethrale benadering vergelijken. Het is aannemelijk dat er een significante *publication-bias* bestaat en dat de omvang van de erosie met of zonder blaasstenen niet vergelijkbaar is tussen de rapportages van de verschillende technieken.
In het Amsterdam UMC hebben wij in de periode 2014-2020 tenminste 21 blaas- en urethra-erosies behandeld, waarvan 12 na mid-urethrale sling (MUS) en 6 na vaginale mesh in het kader van prolaps chirurgie. Tevens hebben wij bij een drietal patiënten een erosie door periurethraal bulking agents (Urolastic®) vaginaal verwijderd. Tabel 2 illustreert de aantallen en benaderingswijze van de patiënten die wij in de afgelopen zes jaar hebben behandeld. In het Amsterdam UMC hebben wij onvoldoende ervaring met (robot-geassisteerde) laparoscopische benadering voor het verwijderen van mesh bij blaaserosies om deze techniek kritisch te waarderen. Uit de spaarzame literatuur komt naar voren dat beide benaderingswijzen effectief lijken.

Tabel 2. Overzicht van behandelde casus met blaas- en urethra-erosies in AUMC in periode 2014-2020

Soort materiaal	Transurethraal	Vaginaal	Laparoscopisch	Laparotomisch
Tape (MUS)	2	9	1	0
Mesh	0	1	0	5
Periurethraal bulking agent (Urolastic®)	0	3	0	0
Totaal	2	13	1	5 (beschreven in dit artikel)

Tabel 3. Beschrijving van de bestaande literatuur over behandeling van blaaserosies na incontinentiechirurgie, per techniek uitgesplitst

Referentie/jaar	Aantal patiënten met blaaserosie	Gebruikte mesh	Ingreep waarmee erosie werd behandeld	Follow-up (maanden)	Recidief erosie – evt heroperatie	Recidief percentage
Transurethrale resectie met holmium laser						
Campobasso 2014[12]	3	TVT	Holmium laser	15	1x - holmium laser	33%
Chan 2016[13]	6	5x Burch/MMK 1x TVT	Holmium laser	24-36	1x Burch - 1x behandeling met holmium laser 1x TVT - 2x behandeling met holmium laser	33%
Davis 2012[14]	10	Niet te herleiden uit tekst TVT, Burch, stamey vesicopexie	Holmium laser / thulium laser	6-134	4x endoscopische resectie, 1x open cystotomie	50%
Doumouchtsis 2011[15]	1	TVT	Holmium laser	12-36	1x cystotomie, verwijdering van mesh en partiele blaasresectie	100%
Hodroff 2004[16]	2	TVT	Holmium laser	1	Geen	0%
Jo 2011[17]	2	1x TOT 1x minisling	Holmium laser	2 (0.3-36)	Geen	0%
Lee 2018[18]	15	2x TVT 13x TOT	Holmium laser	23.2	3x holmium laser	20%
Ogle 2015[19]	6	MMK, suprapubic sling (Aris), suprapubische sling (onbekend), TVT-O	Holmium laser	6-41	1x niet beschikbaar 1x holmium laser	17%
Sakalis 2012[20]	7	TVT	Holmium laser	12	Geen	0%
Transurethrale resectie (TUR) met electroresectie of schaar						
Castroviejo-Royo 2015[21]	9	3 TOT, 6 minisling	TUR met electrode loop	38	Geen	0%
Foley 2010[22]	6	6x TVT-R	TUR	Niet beschikbaar	2x opnieuw transurethrale resectie, bij 2 patiënten secundair sectio alta	67%
Huwyler 2008[23]	5	TVT	TUR	3-23	Geen	0%
Irer 2005[24]	1	TVT	TUR met electrode loop	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Jo 2011[17]	8	4x TVT-R, 3x TOT, 1x onbekend	TUR met electrode loop	2 (0.3-36)	1 TUR electrode loop	13%
Mustafa 2007[25]	1	TVT	Lithotripsie en transurethrale resectie van de mesh	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Oh 2009[26]	14	11x TVT, 3x TOT	TUR	5-40	1x perforatie en 1x opnieuw resectie transurethraal	14%
Tsivian 2004 [27]	1	TVT-R	TUR	30	1x sectio alta	100%
Wyczolkowski 2001[28]	1	TVT-R	TUR	12	1x sectio alta	100%
Laparoscopische benadering						
Al-badr 2005[29]	1	TVT	Cystoscopie en laparoscopisch gecombineerd	6 weken	Geen	0%
Baracat 2005[30]	6	TVT	TUR met suprapubische poort	6	1	17%
Cornel 2005[31]	1	onbekend	Cystoscopie en laparoscopisch gecombineerd	6	Geen	0%
Forzini 2015[32]	6	TVT of TOT	Laparoscopisch en transvaginaal	Niet beschikbaar	3	50%
Goujon 2018[33]	9	6x TOT 3x retropubische mid urethrale sling	TUR met suprapubische poort	34.5	4	44%
Ingber 2009[34]	1	SPARC	Single port laparoscopie	3	Geen	0%
Jorion 2002[35]	1	TVT	Laparoscopie via blaas gevuld met fysiologisch zout, endoscopische schaar	1	Geen	0%

Kielb 2004[36]	1	TVT	TUR met suprapubische poort	1	Geen	0%
Kim 2012[10]	3	2x TOT, 1x TVT	Transvesicale laparoscopie	5-9	Geen	0%
Parekh 2006[37]	1	TOT	Transurethrale and suprapubisch mesh resectie	Niet beschikbaar	1 recurrent mesh erosion after 6 months	100%
Rosenblatt 2005[38]	2	TVT	Cystoscopie en laparoscopisch gecombineerd	6 weken	Geen	0%
Roslan 2018[39]	5	1x Gallini tape 1x Intravaginal slingplasty (IVS) mesh 1x Obtape 2 x TVT	Transvesicale laparoscopie met Tri-port	6-35	Geen	0%
Sweat 2002[40]	1	TVT-R	Sling verwijdering via transvaginale en retropubische benadering	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Yoshizawa 2011[41]	1	TOT	Laparoscopisch	18	Geen	0%
Laparotomische benadering						
Deng 2007[42]	6	3x SPARC 3x TVT	Partiele blaasresectie	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Negoro 2005[43]	1	TVT-R	Excisie mesh via sectio alta	10	Geen	0%
Peyromaure 2004[44]	1	TVT-R	Excisie steen en mesh via sectio alta	1	Geen	0%
Volkmer 2003[45]	2	TVT-R	Sectio alta	Niet beschikbaar	Geen	0%
Niet gespecificeerd						
Frenkl 2008[46]	11	Urethrale sling	Niet gespecificeerd: holmium laser/ resectoscope / open benadering	Niet beschikbaar	2	
Nechiporenko 2013[47]	4	Prolift TVT	Niet beschikbaar	4-12	Niet beschikbaar	

Tabel 4. Beschrijving van de bestaande literatuur over behandeling van blaaserosies na prolapschirurgie, per techniek uitgesplitst

Referentie/jaar	Aantal patiënten met blaaserosie	Gebruikte mesh	Ingreep waarmee erosie werd behandeld	Follow-up (maanden)	Recidief erosie - evt heroperatie	Recidief percentage
Transurethrale resectie (TUR) met holmium laser						
Doumouchtsis 2011[15]	1	1x colposuspensie	Holmium laser	12-36	1x erosie hechtdraad behandeld met holmium laser	100%
Lee 2018[18]	4	4x POP repair	Holmium laser	23.2	2x behandeld met holmium laser	50%
Laparoscopische benadering						
Bekker 2010[48]	1	Prolift	Cystoscopie en laparoscopie	6 weken	Geen	0%
Bae 2019[9]	1	Anterior colporrhaphy mesh	Transvesicale laparoscopie	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Roslan 2018[39]	3	1x gynemesh hernia mesh strip 1x prosima 1x prolift	Transvesicale laparoscopie met Tri-port	6-38	1 sling exposure	33%
laparotomische benadering						
Araco 2008[49]	1	Prolift anterior	Sectio alta	1m	Niet beschikbaar	--
Bjurlin 2011[50]	1	herniaplastiek	Sectio alta, appendectomie, repeat herniaplastiek en verwijdering steen	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--
Yamada 2006[51]	1	Perigee anterior repair	Transabdominale open benadering	12 weken	Geen	0%
Niet gespecificeerd						
Frenkl 2008[46]	1	MIS sacrocolpopexy	niet gespecificeerd: holmium laser/ resectoscoop / open benadering	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	--

Conclusie

Erosie van mesh-materiaal in de blaas is een zeldzame complicatie en kan een scala aan blaasklachten geven, zoals hematurie, pijn, recidiverende urineweginfecties, ledigingsstoornissen en blaasopslagklachten, zoals aandrang en frequente mictie. Mesh-materiaal kan gebruikt zijn bij prolaps- of incontinentiechirurgie, maar er zijn ook blaaserosies beschreven na gebruik van mesh ter correctie van liesbreuken. Er kan een (jaren)lang interval bestaan tussen de initiele chirurgie en de presentatie van de patiënt met mesh-erosie. Cystoscopie is de gouden standaard om een erosie aan te tonen. Uit de hierboven beschreven casussen blijkt dat mesh-erosies in de blaas, vooral na vaginale mesh, vaak complexe chirurgie vereisen, waarbij er een redelijke kans is op meerdere ingrepen. Helaas hebben ook wij ervaren dat een recidief mesh-erosie frequent voorkomt, waarschijnlijk doordat bij de initiële ingreep toch te weinig onderliggende mesh verwijderd werd. Eén van onze patiënten had zelfs drie open transvesicale ingrepen nodig om de mesh-problemen volledig te verhelpen (casus 1). Van de overige vier zijn drie patiënten (twee mesh-erosie (casus 2, casus 5) en één tape-erosie (casus 4)) na initieel gefaalde transurethrale benaderingen uiteindelijk met een open transvesicale operatie mesh-vrij geworden en de andere patiënte (casus 3) had onvoldoende succes van alleen een vaginale benadering, zodat zij in tweede instantie een transvesicale mesh-resectie onderging. De benaderingswijze (open transvesicaal, vaginaal, transurethraal of laparoscopisch) is afhankelijk van de locatie van de erosie, de grootte van eventuele blaasstenen, de voorgeschiedenis van de patiënte en meerdere andere factoren. In onze ervaring is gebleken dat zeker bij blaaserosies na vaginale mesh het belangrijk lijkt om rigoureus zoveel mogelijk mesh te verwijderen. Het is makkelijk om alleen het zichtbare gedeelte van de mesh te verwijderen (het topje van de ijsberg), maar het is belangrijk dat men zich realiseert dat de rest van de ijsberg die zich nog onder water bevindt, toch op een later moment boven kan komen drijven, met hernieuwde klachten tot gevolg. Oftewel, mesh-erosies in de blaas vereisen een setting met expertise in deze complexe problematiek, daarnaast een multi-disciplinaire benadering en ook realistische counseling van de patiënte op basis van geregistreerde uitkomsten van het centrum. Door gebrek aan vergelijkende of gerandomiseerde studies is het niet goed mogelijk om de verschillende operatietechnieken te vergelijken. Voorts is het risico op publication bias groot, waardoor aangenomen kan worden dat de resultaten minder goed zijn dan tot nu toe vermeld in de literatuur (slechte uitkomsten worden minder vaak gerapporteerd). Gezien de complexiteit van de chirurgie die multidisciplinaire benadering en expertise met hoog-complexe chirurgie behoeft, is het verstandig deze zorg te centraliseren.

Referenties

Zie website NTOG.

Samenvatting

Dit artikel beschrijft een vijftal casussen waarbij een erosie in de blaas van mesh-materiaal na prolaps of incontinentiechirurgie via een (open) abdominale transvesicale benadering werd verwijderd. Blaaserosies, met of zonder steenvorming, kunnen leiden tot klachten van hematurie, pijn, urgency, recidiverende urineweginfecties, ledigingsstoornissen en blaasopslagklachten. Er kan een (jaren)lang interval bestaan tussen de initiële chirurgie en de presentatie van de patiënte. Cystoscopie is de eerste keuze om een erosie aan te tonen. Wij tonen met onze casussen aan dat mesh-erosies in de blaas, vooral na vaginale implantaten, vaak complexe chirurgie vereisen, waarbij er een grote kans is op meerdere ingrepen. Mesh-erosies in de blaas vereisen een setting met expertise in complexe problematiek, multidisciplinaire benadering en realistische counseling op basis van geregistreerde uitkomsten van het centrum en derhalve adviseren wij deze complexe zorg te centraliseren.

Trefwoorden

vaginale prolaps, stress-incontinentie, vaginale mesh, mid-urethrale sling (MUS), erosie, blaaserosie, sectio alta, transvesicaal

Summary

We report on five cases of mesh erosion in the bladder after previous surgery for stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse. We performed transvesical cystotomy in order to completely remove mesh-material. Bladder erosion, either with or without calcification, may lead to hematuria, pain, urgency, recurrent urinary tract infections, storage symptoms or voiding dysfunction. A long interval may occur between the primary surgery and presentation of complaints. Cystoscopy is preferred for identifying mesh complications in the bladder. We have shown that, especially after transvaginal implants for pelvic organ prolapse, complex and often repeat surgery is required in order to remove the mesh completely and prevent recurrence of mesh erosion and stone formation. Therefore, we recommend that these patients are seen in a setting in which several criteria can be met: (1) (uro)gynecologists with ample experience, (2) multidisciplinary approach (urology and gynecology) and (3) realistic counseling of the patient, based on sufficient registration of outcomes and complications per center.

Keywords

pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence (SUI), vaginal mesh, mid urethral sling (MUS), erosion, bladder erosion, cystotomy, transvesical

Contact

dr. A. Overbeek, a.overbeek@amsterdamumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

Prof. dr. J.W.R.P. Roovers is betrokken bij investigator-initiated studies met Coloplast, Promedon, Tepha. Voor het overige verklaren de auteurs dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland

drs. Vreni Bron *basisarts gynaecologie & obstetrie*
dr. Angelique van Dongen *gynaecoloog*
Beiden Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

In dit artikel wordt aan de hand van een casus de regionale toepassing van letrozol voor ovulatie-inductie in de klinische praktijk besproken.

Casus

In de zomer van 2019 presenteert een paar zich op onze polikliniek met een kinderwens en primaire fertiliteitsstoornis sinds één jaar. De vrouw is 27 jaar, heeft een BMI van 21,9 kg/m^2 en heeft een onregelmatige cyclus variërend van 35 tot 50 dagen. Na lichamelijk en aanvullend onderzoek stellen we de diagnose normogonadotrope normo-oestrogene cyclusstoornis op basis van een polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS). Haar partner is 31 jaar, andrologische anamnese is niet bijdragend en bij aanvullend onderzoek is er sprake van een normospermie.
Na counseling wordt gestart met ovulatie-inductie met clomifeencitraat 50 mg op dag drie tot en met dag zeven van de cyclus. Er treedt geen follikelgroei op. Bij de volgende cyclus wordt de dosering clomifeencitraat opgehoogd naar 100 mg. Hierop ontwikkelt zich één follikel, maar patiënte raakt niet zwanger. Tijdens de derde cyclus met clomifeencitraat 100 mg en de vierde cyclus met clomifeencitraat 150 mg is er wederom geen follikelgroei. We concluderen dat er sprake is van clomifeenresistentie en starten met ovulatie-inductie middels letrozol. De eerste cyclus starten we met 5 mg op dag drie tot en met dag zeven van de cyclus. In deze eerste behandelcyclus is er monofolliculaire groei, maar wordt patiente niet zwanger. De tweede cyclus met dezelfde dosering letrozol is er opnieuw monofolliculaire groei en raakt patiente doorgaand zwanger.
De zwangerschap verloopt ongecompliceerd in de eerste lijn. Patiënte bevalt bij een amenorroeduur van 39 weken en 3 dagen middels vacuümextractie vanwege niet vorderende uitdrijving en foetale nood van een gezonde zoon van 3180 gram (p10-50).

Achtergrond

PCOS is de meest voorkomende hormonale aandoening bij vrouwen in de fertiele levensfase (8-13%), die zich op uiteenlopende manieren kan manifesteren.[1] Het is de meest gestelde diagnose bij vrouwen met anovulatie en kinderwens (circa 50%).[1–4] De eerst aangewezen behandeling bij een kinderwens is, naast leefstijladviezen, ovulatie-inductie.
De NVOG-richtlijn 'Anovulatie en Kinderwens' dateert uit 2004. Anti-oestrogenen, zoals clomifeencitraat, zijn volgens deze richtlijn eerste keus voor ovulatie-inductie bij een WHO type 2 cyclusstoornis (al dan niet PCOS) en actieve kinderwens. Ovulatie-inductie met aromataseremmers, zoals letrozol, wordt afgeraden tot er betere data beschikbaar zijn.[3] Het hoofdstuk 'Behandeling vruchtbaarheidsproblemen bij PCOS' wordt momenteel gereviseerd en de verwachting is dat dit hoofdstuk in 2021 geautoriseerd wordt.
Clomifeencitraat is een anti-oestrogeen en wordt al meer dan veertig jaar gebruikt voor ovulatie-inductie.[5] De kans op een ovulatoire cyclus bij gebruik van clomifeencitraat is 60-85%.[6–9] Echter de kans op een doorgaande zwangerschap is met 10-40% een stuk lager.[6,7,9] Het wordt momenteel meestal als eerstekeusbehandeling ingezet, maar het gebruik heeft ook nadelen. De lange halfwaardetijd van twee weken zorgt voor langdurige depletie van oestrogeenreceptoren, wat een negatief effect heeft op cervixslijmvlies en de ontwikkeling van het endometrium. Dit is een mogelijke verklaring voor de discrepantie in ovulatie- en zwangerschapskansen.[5–7,9,10] Bovendien is 15-25% van de patiënten clomifeencitraatresistent.[5,11,12] Daarnaast ervaren patiënten bijwerkingen zoals hoofdpijn, visusstoornissen en stemmingswisselingen. Tenslotte is een belangrijke bijwerking een meerlingzwangerschap, welke voorkomt bij 7-15% van de zwangerschappen na ovulatie-inductie middels clomifeencitraat.[4,7]
Letrozol is een aromataseremmer. Hoe letrozol leidt tot een ovulatie is niet geheel duidelijk. Aromatase katalyseert de omzetting van androgenen in oestrogenen in de granulosacellen in het ovarium. Letrozol remt deze omzetting. Hierdoor ontstaat een oestrogeendeficiënte omgeving.[8] Een voordeel van letrozol is de korte halfwaardetijd (45 uur), waardoor de relatieve oestrogeendeficiëntie niet leidt tot negatieve impact op het endometrium en cervixslijmvlies.[6,10] Daarnaast verhoogt letrozol de FSH- en LH-secretie, wat in het ovarium de ontwikkeling en rijping van een follikel stimuleert.[5–7,13]
Aanvankelijk bestond er controverse over letrozol, omdat het mogelijk teratogene effecten zou hebben. In 2005 werd een abstract van een retrospectieve studie gepubliceerd, waarin 150 levend geboren kinderen na zwangerschap na behandeling met letrozol werden vergeleken met ruim 36.000 kinderen na een laagrisicozwangerschap. In de letrozol-groep werd een verhoogde prevalentie van cardiale afwijkingen en botafwijkingen gevonden.[14] In hierop volgende onderzoeken en meta-analyses werd geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen gezien.[4,7] Bovendien, zoals al eerder genoemd, is de halfwaardetijd van letrozol kort, zodanig dat het niet meer in het lichaam van de moeder aanwezig is op het moment dat de implantatie en organogenese van de foetus plaatsvinden.[7]

Een belangrijk nadeel voor het voorschrijven van letrozol is dat dit middel in Nederland niet geregistreerd is voor de toepassing ovulatie-inductie. Het middel wordt off-label voorgeschreven. Het off-label voorschrijven van middelen is volgens de KNMG alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen en standaarden ontwikkeld zijn.[15]

Internationale richtlijn

In 2018 is een internationale evidence-based richtlijn verschenen over PCOS, alsmede een Cochrane-review en meta-analyse over ovulatie-inductie bij PCOS. Hieruit blijkt dat letrozol vaker een ovulatie induceert dan clomifeencitraat (RR 1,18; 95%-BI 1,04-1,34) bij patiënten met PCOS.[5] Daarnaast wordt in een analyse van dertien studies met in totaal 2954 patiënten gezien dat letrozol een grotere kans geeft op zwangerschap (OR 1,56; 95%-BI 1,37-1,78) en levend geborenen (OR 1,68; 95% 1,42-1,99) vergeleken met clomifeencitraat.[1,2] Ongewenste uitkomsten zoals ovariële hyperstimulatie, miskramen en meerlingzwangerschappen komen even vaak voor in beide groepen.[1,2,5] In de Cochrane-review is een subanalyse verricht om de uitkomsten in verschillende patientengroepen te onderzoeken. Deze analyse laat geen verschil in uitkomsten zien bij patiënten met een verhoogd BMI (BMI>25) of bij patiënten die reeds op een andere manier waren behandeld voor ovulatie-inductie voorafgaand aan behandeling met letrozol.[2]

Bijwerkingen van letrozol zijn onder andere gastro-intestinale klachten (<10%), opvliegers (20%), hoofdpijn en rugpijn.[1,4] Opvliegers, die over het algemeen als meest vervelende bijwerking worden ervaren, komen minder vaak voor bij letrozol dan bij clomifeencitraat (20% versus 33%). Vermoeidheid en duizeligheid komen vaker voor bij letrozol (respectievelijk 15% en 7,6% versus 22% en 12%).[1,4]

De resultaten van de bovengenoemde studies laten duidelijk zien dat letrozol voordelen heeft ten opzichte van clomifeencitraat als het gaat om gewenste uitkomsten. Daarnaast geeft letrozol geen toename van ongewenste effecten of bijwerkingen ten opzichte van clomifeencitraat. De internationale richtlijn adviseert dan ook om letrozol als eerstekeusmiddel te gebruiken voor ovulatie-inductie bij vrouwen met PCOS. In het nieuwe concepthoofdstuk van de NVOG wordt, in navolging van deze internationale richtlijn, tevens letrozol geadviseerd als eerstekeusbehandeling bij ovulatie-inductie bij PCOS.

Letrozol in Ziekenhuis Gelderse Vallei

In onze kliniek wordt letrozol op dit moment nog niet als eerste keus middel ingezet. Letrozol is voor het eerst gebruikt in april 2018 en in de periode tot 1 juli 2020 door 23 patiënten gedurende 82 cycli gebruikt. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 28 jaar en de duur van de kinderwens varieerde tussen de drie en 63 maanden (gemiddelde = 16 maanden, mediaan = 11 maanden). Clomifeencitraat was in bijna alle gevallen (n=21 (91%)) de eerstekeusbehandeling. Bij één patiënte werd primair gestart met gonadotrofinen. Eén patiënte werd direct met letrozol behandeld, vanwege een zwangerschap na ovulatie-inductie met letrozol in de voorgeschiedenis. Bij de overige 22 patiënten waren de redenen om de behandeling om te zetten naar letrozol: clomifeencitraatresistentie (n=15 (63%)), te veel bijwerkingen van clomifeencitraat (n=3 (13%)) of multifolliculaire groei bij gebruikt van clomifeencitraat of gonadotrofinen (n=4 (17%)). Van de 23 patiënten raakten 12 patiënten zwanger, waarvan er bij 8 patiënten (9,8% per gestarte cyclus) sprake was van een doorgaande zwangerschap.

Regionale evaluatie

Na publicatie van de internationale richtlijn in 2018 rees bij ons de vraag of en hoe letrozol door klinieken in onze regio gebruikt wordt bij ovulatie-inductie. We hebben een regionale evaluatie uitgevoerd om dit te onderzoeken. In Oost-Nederland kennen we een samenwerking tussen de afdelingen voortplantingsgeneeskunde van dertien klinieken. In deze samenwerking stemmen we regionaal inhoudelijk beleid af, bespreken we wetenschappelijke (consortium) studies, verzorgen we nascholingen en bespreken we de casuïstiek. We hebben de klinieken, waaronder één academisch centrum en één zelfstandig behandelcentrum, benaderd voor onze digitale evaluatie. De respons was 85% (elf van de dertien klinieken).

Minder dan de helft van de klinieken (vijf van de elf) gebruikt letrozol en slechts één van deze klinieken gebruikt het als eerstekeusmiddel voor ovulatie-inductie bij een WHO-type 2 cyclusstoornis op basis van PCOS. In de overige vier klinieken wordt het zeer sporadisch ingezet (5-10 patiënten per jaar), met name bij patiënten die clomifeencitraatresistent zijn of bij patiënten die te veel bijwerkingen ervaren van clomifeencitraat.

In zes van de elf klinieken wordt letrozol niet gebruikt. Als reden hiervoor gaven vier klinieken aan dat men persoonlijk of als kliniek te weinig ervaring heeft met het middel. Ook werd het off-label voorschrijven door meerderen als een zodanig hoge drempel ervaren, dat men letrozol daarom nog niet inzet als middel voor ovulatie-inductie.

Er werd door één respondent aangegeven dat de lange termijneffecten van letrozol nog onvoldoende onderzocht zouden zijn. Wij denken dat er is inmiddels voldoende gedegen bewijs dat letrozol veilig is voor ovulatie-inductie.

Figuur 1. Uitkomsten van de regionale evaluatie

Conclusie

Letrozol is voor het eerst in 2001 gebruikt als middel voor ovulatie-inductie en sindsdien is er uitvoerig onderzoek gedaan naar de werking en bijwerkingen van het middel. Inmiddels blijkt uit de literatuur, inclusief een Cochrane-review en een internationale evidence-based richtlijn, dat letrozol duidelijke voordelen heeft ten opzichte van clomifeencitraat. Het is dan ook onze mening dat letrozol als eerstekeusmedicament zou moeten worden ingezet voor ovulatie-inductie bij PCOS.

In het verrichte regionale onderzoek hebben wij verschillende barrières geïdentificeerd die de implementatie van letrozol verhinderen. Deze barrières lijken onder andere te berusten op het ontbreken van een recente Nederlandse richtlijn, waardoor het off-label voorschrijven van letrozol wordt verhinderd.

Het hoofdstuk betreffende de behandeling bij PCOS uit de huidige NVOG-richtlijn wordt op dit moment gereviseerd en de autorisatie en publicatie wordt in 2021 verwacht. Hierin zal letrozol als eerstekeusmiddel bij ovulatie-inductie bij PCOS worden geadviseerd. Nadien kan het off-label voorschrijven beter worden verantwoord. Wellicht kan een patiëntenfolder, waarin dit wordt toegelicht, bijdragen aan vergemakkelijking van de implementatie van letrozol.

Tot slot zouden wij na de invoering van het herziende hoofdstuk uit de NVOG-richtlijn graag opnieuw het gebruik van letrozol in de regio evalueren om te onderzoeken of de huidige barrières zijn verdwenen en of de behandeluitkomsten zijn verbeterd.

Referenties

1. Teede H, Misso M, Costello M, et al. *International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2018.*; 2018.
2. Franik S, Eltrop S, Kremer J, Kiesel L, Farquhar C. *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome.* Cochrane Libr. 2018;(5). doi:10.1002/14651858.CD010287.pub3.www.cochranelibrary.com
3. NVOG. *Anovulatie En Kinderwens.* Fed Med Spec. Published online 2004:0-12. https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Anovulatie-en-kinderwens-2.0-12-11-2004.pdf.
4. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome.* N Engl J Med. 2014;371(2):119-129. doi:10.1056/NEJMoa1313517
5. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. *Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Gynecol Obstet. 2018;297(5):1081-1088. doi:10.1007/s00404-018-4688-6
6. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. *Comparison of efficacy of* aromatase *inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome.* Fertil Steril. 2009;92(3):853-857. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.044
7. Dehbashi S, Dehbashi S, Kazerooni T, et al. *Comparison of the Effects of Letrozol and Clomiphene Citrate on Ovulation and Pregnancy Rate in Patients with Polycystic Ovary Syndrome.* Iran J Med Sci. 2009;34(1):23-28.
8. Guang HJ, Li F, Shi J. *Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study.* Med (United States). 2018;97(44):0-3. doi:10.1097/MD.0000000000013038
9. Bayar Ü, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. *Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial.* Fertil Steril. 2006;86(5):1447-1451. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.04.026
10. Ray PB, Ray A, Chakraborti PS. *Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome.* Arch Gynecol Obstet. 2012;285(3):873-877. doi:10.1007/s00404-011-2091-7
11. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. *Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial.* Fertil Steril. 2009;92(3):849-852. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.062
12. Nazik H, Kumtepe Y. *Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction for women with polycystic ovarian syndrome.* HealthMed. 2012;6(3):879. doi:10.1007/s00404-011-2091-7
13. Sheikh-El-Arab Elsedeek M, Elmaghraby HAH. *Predictors and characteristics of letrozole induced ovulation in comparison with clomiphene induced ovulation in anovulatory PCOS women.* Middle East Fertil Soc J. 2011;16(2):125-130. doi:10.1016/j.mefs.2010.11.004
14. Biljan M, Hemmings R, Brassard N. *The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotrophins.* Fertil Steril. 2005;84(supp.1)(September):S95.
15. KNMG. *Off-label voorschrijven.* 10 juni 2020.
16. Casper RF, Mitwally MFM. *Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction.* J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):760-771. doi:10.1210/jc.2005-1923

Samenvatting
Uit internationale literatuur en richtlijn blijkt dat letrozol duidelijke voordelen heeft ten opzichte van clomifeencitraat voor ovulatie-inductie bij PCOS en dat het als eerstekeusmedicament ingezet zou moeten worden voor deze indicatie. Wij hebben verschillende barrières geïdentificeerd die een rol spelen bij het gebruik van letrozol in de dagelijkse praktijk, waarbij het off-label voorschrijven de belangrijkste is. Overwinnen van deze barrière en betere implementatie van de internationale literatuur kan middels een nationale richtlijn. De huidige NVOG-richtlijn wordt gereviseerd en autorisatie wordt in 2021 verwacht. Wij zouden na de invoering van de herziene NVOG-richtlijn graag opnieuw het gebruik van letrozol in onze regio evalueren om te onderzoeken of de huidige barrières zijn verdwenen en of de behandeluitkomsten zijn verbeterd.

Trefwoorden
polycysteus-ovariumsyndroom, ovulatie-inductie, letrozol, clomifeencitraat, off-label voorschrijven

Summary
International studies and guidelines have shown that letrozol is preferred as ovulation-inducing agent compared to clomiphene citrate, and as such is recommended as first-line treatment. Through a regional evaluation, we identified various barriers that prevent implementation of letrozol in everyday practice, such as off-label prescribing. A new guideline from the Dutch Society of Obstetrics & Gynaecology (NVOG) could facilitate the introduction and overcome these barriers. This new guideline is expected to be published in 2021. We would like to conduct another regional evaluation after introduction of this new guideline to assess if current barriers have been overcome and if treatment outcomes have improved.

Keywords
polycystic ovarian syndrome, ovulation induction, letrozol, clomiphene citrate, off-label prescribing

Contact
drs. V. Bron, vbron@zgv.nl

Dankwoord
Wij willen alle respondenten bedanken voor het invullen van de enquête en het delen van hun gegevens en overwegingen.

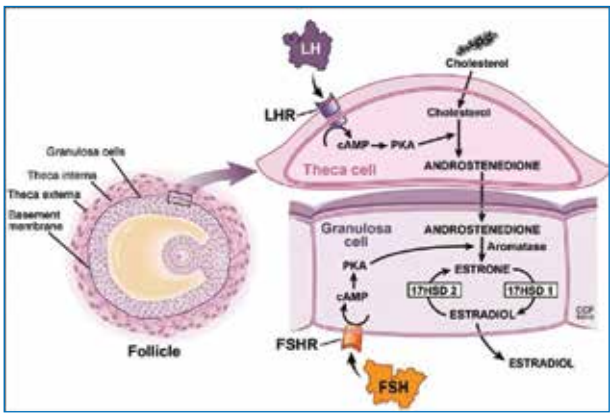
Verklaring belangenverstrengeling
De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Commentaar op 'Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland'

prof.dr. Annemieke Hoek *afdeling VPG, UMCG, Groningen*

In het artikel van Bron en Van Dongen wordt aan de hand van een helder casereport een retrospectief statusonderzoek in de eigen kliniek en een regionaal uitgezette enquête in omliggende ziekenhuizen behandelt over hoe het staat met het gebruik van de aromataseremmer letrozol als eerste keus behandeling bij WHO II chronisch anovulatoire PCO-patiënten.[1]

Letrozol is een selectieve competitieve aromataseremmer die de omzetting van intracellulair geproduceerde androgenen naar oestrogenen blokkeert. Het aromatase-enzym is aanwezig in heel veel verschillende weefsels in het lichaam waaronder gonaden, hersenen, vetweefsel, placenta, bloedvaten, huid en botten, en in baarmoederslijmvlies, vleesbomen en in diverse maligniteiten waaronder borstkanker en baarmoederkanker. Er zijn mogelijk meerdere werkingsmechanismen van letrozol ten bate van de ovulatie-inducerende werking. De werking van aromatase bij chronische anovulatie wordt grotendeels toegeschreven aan de blokkering van de omzetting van androgenen in oestrogenen.[2] Dit gebeurt niet alleen in de granulosacellen maar mogelijk ook in het perifere vetweefsel en andere weefsels waaronder in hersenen. Door gebruik van letrozol zal de productie van oestrogenen in de granulosacellen en andere weefsels dalen. Hiermee vervalt een deel van de negatieve terugkoppeling van de oestrogenen op de hypothalamus en is de GnRH pulsgenerator instaat de pulsfrequentie te verhogen waardoor de in de hypofyse gelegen gonadotrope cellen meer FSH kunnen aanmaken en afgeven waardoor de FSH-spiegel in het bloed stijgt. Met de FSH-stijging in het perifere bloed kan de drempel voor FSH-geïnduceerde mitoseactiviteit van de granulosacellen in de follikels worden bereikt en daarmee groei en dominantie van ovariële follikel(s). De oestrogeenproductie in de dominante follikel stijgt en zorgt voor stijging oestrogeenspiegels in het perifere bloed. Inmiddels is letrozol uit het bloed verdwenen



door de korte halfwaarde tijd van het middel (30-60 uur). Mogelijk spelen nog andere werkingsmechanismen van aromataseremmers een rol, waaronder het verhogen van de sensitiviteit van de ovariële follikels voor FSH.
De internationale richtlijn gepubliceerd in 2018 en de internationale referenties aangehaald in dit artikel, alsmede de Netwerk-meta-analyse *Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systemic review and network meta-analysis* van 2017 tonen duidelijk aan dat in de internationale literatuur er geen twijfel meer is: letrozol is de eerstekeusbehandeling bij chronische anovulatie bij PCO-patiënten met kinderwens.[3,4] De paragraaf betreffende de behandeling van chronische anovulatie bij PCOS in de huidige NVOG-richtlijn 2004 zal in 2021 worden vervangen.[5] Hierin zal letrozol als eerstekeusmiddel bij ovulatie-inductie bij PCOS worden geadviseerd.

Een nadeel van het voorschrijven van letrozol is dat dit middel niet geregistreerd is voor de toepassing ovulatie-inductie. Het middel zal dus off-label voorgeschreven moeten worden. Met de komst van de Geneesmiddelenwet (GW) in 2007 is het off-label voorschrijven aan strengere eisen gebonden.[6] Het buiten de geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarvoor binnen de beroepsgroep protocollen en standaarden ontwikkeld zijn, (aldus artikel 68 lid 1 GW) en dit gaat dus gebeuren met de revisie van de Nederlandse richtlijn in 2021. Off-label voorschrijven blijft dus van toepassing, ook als onze richtlijn is aangepast. Als een arts besluit om off-label voor te schrijven moet hij of zij zich aan de volgende regels houden aldus de KNMG-website[7]:
'Het off-label voorschrijven wordt meestal ingegeven door medische richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijke literatuur. Het Zorg Instituut Nederland onderscheidt vijf situaties voor off-label voorschrijven:

1. Het geneesmiddel is geregistreerd voor een indicatie, waarbij het gebruik beperkt is als derde of vierde keuze, en men wil het als eerste- of tweede keuze middel gebruiken.
2. Het geneesmiddel wordt voorgeschreven bij een andere patiëntengroep dan waarvoor de indicatie bedoeld is.
3. Er zijn onvoldoende gegevens om het middel voor te schrijven bij patiënten met een ernstige stoornis, terwijl die gegevens er wel zijn bij patiënten met een geringe stoornis.
4. Het kan zijn dat kinderen voor een indicatie worden uitgesloten omdat er geen wetenschappelijke gegevens, geen passende toedieningsvorm en dosering beschikbaar zijn.
5. Het geneesmiddel wordt voor een heel andere indicatie gebruikt. Dit is het geval bij gebruik van letrozol in kader van behandeling van chronische anovulatie bij PCO-patiënten.[7]

In de eerste drie situaties hoeven geen uitgebreide behandelprotocollen aanwezig te zijn en kan men volstaan met gedocumenteerde gegevens van de beroepsgroep. Bijvoorbeeld de richtlijnen van het Landelijk Overlegorganen. In de overige situaties zijn landelijke richtlijnen gewenst. Als die er (nog) niet zijn, moet de arts over het off-label voorschrift overleggen met de apotheker, voordat deze het aflevert. De arts informeert de patiënt dat hij een off-label geneesmiddel krijgt voorgeschreven. De patiënt verleent daarvoor zijn toestemming (informed consent). Het is aan te raden dit zorgvuldig te documenteren. De arts moet nagaan of een acceptabele andere behandeling met een voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel beschikbaar is. De arts maakt een goede afweging tussen eventuele risico's en het nut van het off-label geneesmiddel. Wetenschappelijke verenigingen van specialisten die veel off-label voorschrijven, dienen hun leden over deze regels en afspraken voor te lichten.'
Indien off-label letrozol wordt voorgeschreven verdient het een aanbeveling patiënten schriftelijke informatie mee te geven over dit off-label gebruik zodat het voor de patiënt ook duidelijk is.

Conclusie

Letrozol zal in 2021 in de gereviseerde richtlijn chronische anovulatie worden geïntroduceerd als middels van eerste keuze bij chronische anovulatie WHO II PCO-patiënten. Off-label voorschrijven blijft van toepassing ook in dat geval. Dit stelt voorwaarden aan de wijze waarop de patiënt geïnformeerd dient te worden. Het verdient aanbeveling bij implementatie in de klinieken hier de artsen over voor te lichten en patienteninformatie op websites en folder materiaal hierop aan te passen.

Referenties

1. *Letrozol: introductie & implementatie in regio Oost-Nederland*, Vreni Bron, Angelique van Dongen. NTOG
2. *Aromatase inhibitors in ovulation induction.* M.F.M Mitwally and R.F.Casper . Seminars in Reproductive Medicine 2004 Volume 22, number 1. Pg 61-77
3. *International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome.* Teede H, Misso M, Costello M, et al. 2018.
4. *Treatment strategies for women with WHO group II anovulatio: systemic review and network meta-analysis.* Rui Wang, Bobae V Kim, Madelon van Wely, Neil P Johnson, Micheal F Costello, Hanfwang Zhang, Ernest Hung Yu Ng, Richard Legro, Siladitya Bhattacharya, Robert J Norman , Ben Willem J Mol. BMJ 2017: 356; j138
5. NVOG. *Anovulatie En Kinderwens.* Fed Med Spec. Published online 2004:0-12. https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Anovulatie-en-kinderwens-2.0-12-11-2004.pdf.
6. *Geneesmiddelenwet 2007.* https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2020-04-01
7. KNMG: *off label voorschrijven*; https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven.htm

Een wolf in schaapskleren

Een zwangere met fulminante sepsis op basis van Chlamydia-abortus

drs. M. Bensink *anios gynaecologie*
dr. P.H.P. Groeneveld *internist-Infectioloog*
drs. A.C. Dutman *patholoog*
drs. C. Oliveira dos Santos *arts-microbioloog*
dr. S.M. Mourad *algemeen gynaecoloog*
Allen Isala Klinieken, Zwolle

Ernstige maternale sepsis tijdens de zwangerschap komt niet vaak voor. Differentiaal diagnostisch kan worden gedacht aan een urosepsis, een pneumosepsis of een sepsis op basis van chorioamnionitis of endometritis. Een 36-jarige gezonde zwangere presenteerde zich met dyspnoe en sepsis zonder duidelijk focus. Het klinisch beeld verslechterde ondanks empirische antibiotische therapie snel, waarop werd besloten om een premature sectio te verrichten. Het herstel verliep traag, met name omdat een duidelijke oorzaak voor het ziektebeeld niet direct werd gevonden. Er bleek sprake van een zeer zeldzame bacteriële verwekker.

Ziektegeschiedenis

Een 36-jarige patiënte presenteerde zich met koorts tot 41°C op de Obstetrische High Care. Zij was een gravida 6, para 3 en 29+5 weken zwanger. Haar medische voorgeschiedenis was behoudens drie keer een electieve sectio caesarea blanco. De zwangerschap verliep tot dat moment ongecompliceerd. Patiënte voelde zich op een avond 'niet zo lekker' worden, mat thuis een temperatuur van 41°C en belde daarop haar eigen verloskundige die haar naar het ziekenhuis verwees voor nadere analyse.

Patiënte oogde bij presentatie niet ziek of dyspnoeïsch, had een temperatuur van 38,7°C (auriculair), een bloeddruk van 99/50 mmHg, een hartfrequentie van 105/min en een saturatie van 100% bij kamerlucht. Uit bloedonderzoek bleek sprake van een anemie met diepe pancytopenie, verhoogde ontstekingswaarden, transaminasestijging en een verlaagd haptoglobine, passend bij hemolyse (tabel 1). Het urinesediment toonde albuminurie, enkele erytrocyten en leukocyten, maar geen nitriet. De transabdominale echo toonde een foetus in goede conditie, gegroeid conform termijn en met een goed aanliggende placenta en normaal vruchtwater. Het cardiotocogram (CTG) was normaal.

De patiënte werd met een sepsis zonder duidelijk focus opgenomen. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan COVID-19, een intra-uteriene infectie, gecompliceerde urineweginfectie of pneumonie. Er werden MRSA-, bloed-, urine- en vaginakweken afgenomen, een uitstrijk voor SARS-CoV-2 polymerasekettingreactie (PCR) en er werd op verdenking van sepsis met onbekende verwekker gestart met ruim vullen (3L NaCl 0,9% in 30 minuten, nadien 3L NaCl 0,9% in 24 uur) en breedspectrum antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur 4dd 1000/200mg intraveneus). Gezien de zwangerschapstermijn en kans op iatrogene vroeggeboorte op maternale indicatie, werden corticosteroïden ter foetale longrijping gestart (Celestone Chronodose 11,4mg depot, één gift per 24 uur). Het voordeel voor de foetus bij een vroeggeboorte werd hierbij zwaarder gewogen dan het mogelijk negatieve effect hiervan op de klaring van een eventueel onderliggende COVID-19.

Aanvankelijk leken de hartslag en temperatuur op de ingezette therapie te normaliseren. De patiënte bleef gedurende de nacht ondanks vullen echter hypotensief en werd toenemend dyspnoeïsch met een ademhalingsfrequentie van 30/min. De diurese nam af tot <30cc per uur en zij ontwikkelde een ondertemperatuur tot 34,7°C rectaal. De saturatie bleef met 2L zuurstof middels neusbril continu 100%. Een arterieel bloedgas toonde een respiratoir gecompenseerde metabole acidose, wat niet leek te passen bij onderliggend pulmonaal lijden. Een X-Thorax liet aanwijzingen zien voor overvulling of decompensatio cordis met beiderzijds basaal infiltraten, waarbij wederom aan COVID-19 gedacht werd. Een echo cor toonde behoudens verhoogde rechtsdrukken geen overige pathologie, met name geen aanwijzingen voor cardiomyopathie. Het CTG bleef aldoor normaal.

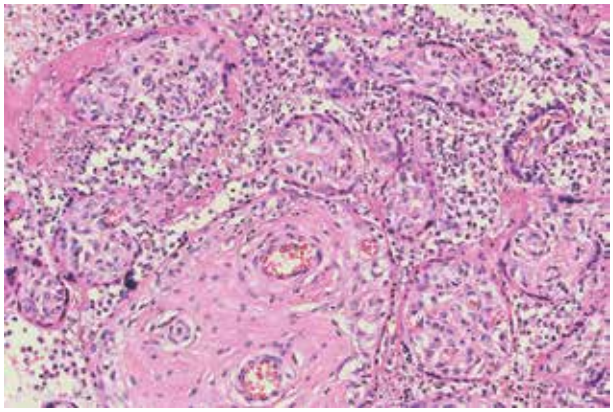
Gezien de maternale achteruitgang en mogelijke noodzaak tot invasieve beademing of ontstaan van foetale nood, werd de volgende ochtend bij 29+6 weken zwangerschap besloten tot het verrichten van een sectio om patiënte beter te kunnen stabiliseren. Zij kreeg pre-operatief een transfusie met 1EH trombocytenconcentraat, 1EH fresh frozen plasma en 1EH erytrocytenconcentraat, in anticipatie op eventuele stollingsproblemen met ruim bloedverlies tot gevolg. Voor een bredere gramnegatieve dekking werd amoxicilline/clavulaanzuur gestaakt en eenmalig een gift ceftriaxon 2g intraveneus toegediend.

De sectio werd onder algehele narcose verricht (in verband met verdenking van een COVID-19-infectie) en verliep ongecompliceerd. Er werd een gezonde dochter geboren van 1740 gram met een Apgar-score van 7/8/8. Het totale bloedverlies bedroeg 300 ml. Vanwege de termijn werd de dochter opgenomen op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU). Nadien werd de patiënte geïntubeerd en gesedeerd overgeplaatst naar de Intensive Care (IC). Differentiaal-diagnostisch werd, na overleg met de dienstdoende arts-microbioloog, gedacht aan een sepsis op basis van gramnegatieve staven,

anaeroben, Q-koorts of een *Chlamydia abortus*-infectie (de laatste twee verwekkers op basis van de woon-/werksituatie van het gezin, te weten een schapenboerderij) en werd gestart met piperacilline/tazobactam 1dd 4000/500 mg intraveneus, ciprofloxacine 2dd 400 mg intraveneus en doxycycline 2dd 100 mg. De COVID-19-test was negatief. Een CT-angio pulmonalis werd verricht, welke behoudens pleuravocht beiderzijds geen aanwijzingen toonde voor longembolieën of COVID-19. De patiënte ontwikkelde postoperatief diffuse intravasale stolling (DIS) en was hierbij kortdurend vasopressiebehoeftig. Er ontstond rechter hartfalen en lever- en nierfalen met anurie tot gevolg, waarvoor patiënte continu haemodialyse onderging, welke na een aantal dagen intermitterend werd uitgevoerd.
De initieel afgenomen bloed- en urinekweken lieten geen groei zien en de herhaalde COVID-19-testen bleken negatief. De vaginale uitstrijk toonde positief voor de *Chlamydia psittaci*-groep. Onder de reeds ingezette antibiotische therapie knapte patiënte op. Deze therapie werd derhalve gecontinueerd tot een definitieve kweekuitslag bekend zou worden. Na zeven dagen IC-opname werd de patiënte teruggeplaatst naar de Obstetrische High Care. Zij knapte klinisch langzaam op; haar stollingsstatus normaliseerde binnen vier dagen, het C-reactive proteine (CRP), de leukocyten en bezinking (BSE) daalden gedurende twee weken, maar de nierfunctie bleef verminderd met een persisterend kreatinine >600 µmol/L.

Tabel 1. Bloedwaardes patiënte op T0

Type bloed-waarde	Uitslag patiënte	Referentie-waarde	Eenheid
Hemoglobine	5.0	7.5-10.0	mmol/L
Hematocriet	0.25	0.36-0.47	L/L
Erytrocyten	3.0	4.0-5.3	x10^12/L
MCV	82	80-100	fL
Trombocyten	48	150-400	x10^9/L
Leukocyten	1.3	4.0-10.0	x10^9/L
Lactaat	2.3	0.5-2.2	mmol/L
CRP	260	<5	mg/L
Ureum	4.2	1.8-6.4	mmol/L
Kreatinine	66	50-90	µmol/L
eGFR (CDK-EPI)	103	> 60	ml/min/1.73m^2
Natrium	131	135-145	mmol/L
Kaium	3.6	3.5-5.0	mmol/L
ASAT	181	0-40	U/L
ALAT	88	0-45	U/L
Alkalisch fosfatase	197	35-105	U/L
GGT	36	<40	U/L
LDH	416	50-250	U/L
Haptoglobine	0.06	0.30-2.00	g/L
Totaal eiwit	46	60-80	g/L
Albumine	25	35-55	g/L
Bilirubine totaal	22	<17	µmol/L
Bilirubine geconjugeerd	19	1-5	µmol/L
Ferritine	247	10-150	µg/L
Vitamine B12	871	150-700	pmol/L
Foliumzuur	10.6	7.3-38.5	nmol/L



Figuur 1. Een coupe van het placentaparenchym van de patiënte. De coupe toont een acute intervillositis met vele neutrofiele granulocyten en perivilleus fibrine in de maternale ruimte. A: Perivilleus fibrine. B: Neutrofiele granulocyten. C: Stamvlok. D: Villus.

Na twee weken werd door een extern laboratorium de *C. psittaci*-groep getypeerd als *C. abortus* in de vagina-uitstrijk, het placentaweefsel en het bloed. De intraveneuze antibiotica werd op dat moment bij voldoende klinisch herstel gestaakt. Er werd gestart met profylactisch fraxiparine tot zes weken postpartum in verband met de matige conditie van de patiënte en het onvermogen tot mobiliseren. De placenta werd aangeboden voor pathologisch onderzoek en had een normaal gewicht, met een passende maturatie van het placentaparenchym voor de zwangerschapsduur. Microscopisch onderzoek toonde een uitgebreide acute intervillositis met perivilleuze fibrinedepositie (figuur 1); in de literatuur beschreven als karakteristiek voor een *C. abortus*-infectie. In het placentaparenchym werd middels PCR *C. psittaci*-groep aangetoond. Retrospectief paste het klinisch beeld bij een maternale sepsis door *C. abortus* met DIS en multiorgaanfalen tot gevolg.
De premature dochter ontwikkelde bij opname op de NICU een soortgelijk septisch beeld. Eén keelkweek bleek positief voor hetzelfde *Chlamydia psittaci*-type, waarvoor gerichte antibiotische therapie werd gestart. Alle overige kweken bleken bij herhaling negatief voor pathogenen. Bij een gecorrigeerde leeftijd conform zes weken kon dochter in goede conditie uit het ziekenhuis worden ontslagen, zij ontwikkelde zich ondertussen conform termijn.
Vier weken post-sectio kon patiënte uit het ziekenhuis worden ontslagen. Bij thuiskomst is poliklinische nazorg gestart door de IC, Nefrologie, Diëtetiek en Gynaecologie. De intermitterende haemodialyse werd langzaam afgebouwd en kon twaalf weken postpartum worden gestaakt. De nierfunctie bleef zes maanden postpartum onveranderd zorgelijk, met een kreatinine van 400 µmol/L. Op het moment van schrijven heeft zij haar normale werkzaamheden nog niet hervat.

Beschouwing

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Maatschappij (RIVM) adviseert zwangere vrouwen niet in de buurt van schapen- en geitenstallen te komen, gezien infectie met *C. abortus* ernstige ziekte met miskraam of foetale sterfte tot

gevolg kan hebben.[1] Desondanks is dit een vrij onbekende verwekker en derhalve een diagnostische uitdaging voor de (obstetrische) clinicus.
Al in 1967 werd in het *British Medical Journal* geschreven over een zoönotische *Bedsonia*-infectie (tegenwoordig *Chlamydia* species). Hierbij werd een zes maanden zwangere vrouw opgenomen met griepachtige verschijnselen en hoge koorts, met uiteindelijk verbetering na behandeling met tetracycline. Vier dagen na stabilisatie beviel zij plots prematuur. Alle aanvullende onderzoeken gaven geen aanwijzingen voor de onderliggende oorzaak, totdat een maand later verhoogde antilichamentiter voor *Bedsonia* species antigeen werd gevonden. Het vermoeden was dat dit afkomstig was van de lammerende schapen die zich om het huis van patiente bevonden.[2] Casuïstiek met betrekking tot *C. abortus* is sindsdien schaars; dit is waarschijnlijk de vierde gerapporteerde casus in Nederland.[3]

Pathogenese
Het gramnegatieve bacteriële geslacht *Chlamydiae* betreft de *Chlamydia* species (*C. trachomatis, C. suis, C. muridarum, C. abortus, C. avium, C. caviae, C. felis, C. pecorum, C. pneumoniae, C. psittaci*). *C. abortus* is de herkauwerstam van deze groep en infecteert de trofoblastcellen bij schapen, geiten en andere kleine herkauwers.[4] De pathogenese wordt gekenmerkt door een placentaire intervillitis met neutrofiele granulocyten in het infiltraat, waarbij microscopisch een opmerkelijke fibrineneerslag in de intervilleuze ruimten wordt gezien. Bij niet-zwangeren verloopt deze infectie vaak mild, met slechts griepachtige verschijnselen of een atypische pneumonie. Bij zwangeren daarentegen veroorzaakt het vaak een ernstig septisch beeld met multi-orgaanfalen, diffuus intravasale stolling en foetale en maternale morbiditeit en mortaliteit tot gevolg. Het is niet geheel duidelijk waarom deze infectie bij zwangeren veel ernstiger verloopt, maar het vermoeden is dat *C. abortus*, net als bij kleine herkauwers, ook bij de mens met name trofoblastcellen infecteert en de placenta derhalve als een reservoir voor deze bacterie dient. Deze specifieke pathogenese wordt niet beschreven bij andere stammen van deze *Chlamydia* species.[5-10]

Transmissie
Het voorkomen van abortus, prematuur lammeren en doodgeboren lammeren binnen een schapen- of geitenkudde zijn aanwijzingen van een rondgaande *C. abortus*-infectie. Een infectie kan al vroeg optreden, maar een ooi hoeft hier geen symptomen van te hebben; het geeft hierdoor geen goede inschatting van de incidentie. Een geïnfecteerde, maar asymptomatische ooi kan een 'gezond' lam geboren laten worden, maar dit lam draagt geïnfecteerd weefsel waarin de infectie latent aanwezig blijft. Als deze lammeren zelf drachtig worden, kan de infectie reactiveren op het moment dat placentaweefsel zich gaat ontwikkelen.[2]
De exacte transmissieroute is onduidelijk, maar vindt meest waarschijnlijk plaats door direct contact met geïnfecteerd weefsel via de orale of respiratoire route. Een casus waarbij zwangeren geïnfecteerd werden na indirect contact tijdens bezoek aan boerderijen of het hanteren van vuile werkkleding van partner zijn ook beschreven.[11] *C. abortus* wordt voornamelijk uitgescheiden uit het cervicale kanaal van geïnfecteerde herkauwers. De exacte incubatieduur verschilt binnen de literatuur, maar de hoogste concentratie wordt één tot veertien dagen vóór tot twee tot drie weken na abortus of bevalling uitgescheiden.[12-14] Tot drie jaar na de abortus of bevalling zouden ooien echter in lage concentratie de bacterie kunnen uitscheiden, een periode waarin urine, melk en faeces van geïnfecteerde herkauwers tevens besmettelijk blijven.[14,15] Per 1 juli 2020 zijn alle humane infecties met *Chlamydia* species van dierlijke oorsprong meldingsplichtig (figuur 2).

Figuur 2. Keurmerk Chlamydia Check op een kinderboerderij. Een aangetoonde C. abortus*-infectie dient te worden gemeld bij de Gemeentelijke gezondheidsdienst (GGD). Veebedrijven en kinderboerderijen kunnen zelf een controle aanvragen op de aanwezigheid van de bacterie op hun bedrijf; de Chlamydia Check. Na het aflammeren worden van alle vrouwelijke kleine herkauwers vaginale monsters afgenomen en opgestuurd naar een laboratorium van Royal GD. Indien alle monsters negatief zijn, ontvangt het desbetreffende bedrijf het afgebeelde bewijs van 'schoonverklaring'.[16,20]*

Diagnostiek
Diagnostiek van *Chlamydiae* middels directe kweek uit lichaamsmaterialen is complex, omdat het op cellijnen dient te gebeuren. Deze kweek is niet routinematig beschikbaar en diagnostiek met behulp van voedingsbodems is niet mogelijk.[16] Aanbevolen wordt om een serologische techniek toe te passen, waarbij de complementbindingsreactie (CBR) het meest wordt gebruikt. Deze detecteert antistoffen tegen het lipopolysacharide (LPS) antigeen van de bacterie in het serum van de patiënt. Het LPS komt echter bij elke *Chlamydia*-soort voor en kan dus geen onderscheid maken tussen de verschillende species. Een negatieve uitslag sluit bovendien een infectie niet uit. Geadviseerd wordt om gepaarde tests uit te voeren, zodat een significante titerstijging kan worden aangetoond. De tegenwoordig meest gebruikte methode is de PCR, welke onderscheid kan maken tussen *C. psittaci*-groep, *C. trachomatis* en *C. pneumoniae*. De PCR die *C. psittaci* detecteert vertoont een kruisreactie met enkele andere soorten waaronder *C. abortus*, waardoor na vaststelling van *C. psittaci*-groep aanvullend onderzoek nodig is. Deze aanvullende testen vinden plaats in het Zuyderland Ziekenhuis te Sittard. Deze test geeft vroeg in het ziektebeeld al betrouwbare resultaten.[17]

Behandeling

De meest effectieve behandeling van deze maternale sepsis is het termineren van de zwangerschap. Zoals eerder beschreven zullen sommige zwangeren spontaan (prematuur) in partu komen en bij ernstig gecompromitteerde patienten zoals in onze casus beschreven kan een sectio worden verricht op maternale indicatie. Het geïnfecteerde placentaweefsel als infectiebron wordt verwijderd. Afhankelijk van de ernst van de sepsis op het moment van bevallen en mogelijk optredend multi-orgaanfalen, is IC-opname met respiratoire ondersteuning en vasopressoren noodzakelijk. De bacterie dient gericht antibiotisch te worden bestreden. Binnen geïnfecteerde schaapskuddes wordt een langwerkend oxytetracycline toegediend, wat overeenkomt met de allereerste beschreven behandeling van de mens met nadien maternaal voorspoedig effect.[2,18] Er zijn te weinig data beschikbaar en het is niet kosteneffectief om een behandeling voor een *C. abortus*-infectie bij de mens te ontwikkelen, waardoor behandeling middels doxycycline het advies blijft. Een vaccin tegen *C. abortus* is alleen beschikbaar voor kleine herkauwers en niet voor de mens.[13,19]

Conclusie

Een *C. abortus*-infectie bij zwangeren is zeldzaam, maar kan fulminant verlopen voor zowel moeder als kind. Vroege herkenning is hierdoor belangrijk, maar diagnostisch een uitdaging, gezien de infectie voornamelijk gepaard gaat met atypische symptomen. Een influenza-achtige klachtenfase wordt vaak gevolgd door pulmonale klachten met goede saturaties, hoge koorts (of juist ondertemperatuur), een diepe pancytopenie, nierfunctiestoornissen, diffuus intravasale stolling en hiermee klinische achteruitgang. In deze casus zette de sociale context van patiënte de arts-microbioloog al vroeg op het juiste spoor.

Bij onbegrepen sepsis is het afnemen van een grondige anamnese van groot belang, met hierbij specifieke aandacht voor de woon- en werkomgeving van de patiënten en directe familie. Deze casus illustreert eens te meer dat juist in tijden van COVID-19 het opstellen van een brede differentiaal diagnose noodzakelijk blijft. Gezien de potentieel ernstige morbiditeit voor moeder en kind blijft het belangrijk zwangere vrouwen te adviseren contact met schapen en geiten, zeker in het lammerseizoen, te vermijden.

Take home messages

1. Een *C. abortus*-infectie bij zwangeren is zeldzaam, maar kan fulminant verlopen voor zowel moeder als kind.
2. In tijden van COVID-19 blijft het opstellen van een brede differentiaal diagnose noodzakelijk.
3. Besteed bij onverklaarde ernstige ziekte extra aandacht aan de (sociale en huisvestings-) anamnese.

Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Chlamydia abortus verwaarloosbaar risico voor volksgezondheid.* 2012 Aug. Verkregen via https://www.rivm.nl/nieuws/chlamydia-abortus-verwaarloosbaar-risico-voor-volksgezondheid
2. Roberts, W., Grist, N.R. & Giroud P. *Human abortion associated with infection by ovine abortion agent.* Br Med J. 1967 Oct 7;4(5570):37.
3. Meijer, A., Brandenburg, A., Vries, J. de, Rohol, P. & Dercksen, D. *Chlamydophila abortus infection in a pregnant woman associated with indirect contact with infected goats.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Jun;23(6):487-90.
4. Everett, K.D., Bush, R.M. & Andersen, A.A. *Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms.* Int J Syst Bacteriol. 1999 Apr;49 Pt 2:415-40.
5. Walder, G., Meusburger, H., Hotzel, H., Oehme, A., Neunteufel, W., et al. *Chlamydophila abortus pelvic inflammatory disease.* Emerg Infect Dis. 2003 Dec;9(12):1642-4.
6. Pospischil, A., Thoma, R., Hilbe, M., Grest, P. & Gebbers, J.O. *Abortion in woman caused by caprine Chlamydophila abortus (Chlamydia psittaci serovar 1).* Swiss Med Wkly. 2002 Feb 9;132(5-6):64-6.
7. Buxton, D., Barlow, R.M., Finlayson, J., Anderson, I.E. & Mackellar, A. *Observations on the pathogenesis of Chlamydia psittaci infection of pregnant sheep.* J Comp Pathol. 1990 Feb;102(2):221-37.
8. Johnston, W.B., Eidson, M., Smith, K.A. & Stobierski, M.G. *Committee of the National Association of State Public Health Veterinarians: Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis).* 2000 Jul; 49(8);1-17.
9. Baud, D., Regan, L. & Greub, G. *Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes.* Curr Opin Infect Dis. 2008 Feb;21(1):70-6.
10. Kampinga, G.A., Schröder, F.P., Visser, I.J.R., Anderson, J.M.E., Buxton, D., et al. *Lammerende schapen als bron van ernstige psittacose bij een zwangere.* Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2000 December 23;144(52):2500-04.
11. Cheong, H.C., Lee, C.Y.Q., Cheok, Y.Y., Tan, G.M.Y., Looi, C.Y., et al. *Chlamydiaceae: Diseases in Primary Hosts and Zoonosis.* Microorganisms. 2019 May 24;7(5):146.
12. Rodolakis, A., Boullet, C. & Souriau, A. *Chlamydia psittaci experimental abortion in goats.* Am J Vet Res. 1984 Oct;45(10):2086-9.
13. Sanderson, T.P. & Andersen, A.A. *Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of Chlamydia psittaci in vaginal secretions, placentas, and fetal tissues from aborting ewes.* J Vet Diagn Invest. 1989 Oct;1(4):309-15.
14. Pichon, N., Guindre, L., Laroucau, K., Cantaloube, M., Nallatamby, A., et al. *Chlamydia abortus in Pregnant Woman with Acute Respiratory Distress Syndrome.* Emerg Infect Dis. 2020 Mar;26(3):628-629.
15. Papp, J.R. & Shewen, P.E. *Chlamydia psittaci infection in sheep: a paradigm for human reproductive tract infection.* J Reprod Immunol. 1997 Oct;34(3):185-202.
16. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Richtlijn Psittacose en andere chlamydia-infecties van dierlijke oorsprong.* 2019 Apr. Verkregen via https://lci.rivm.nl/richtlijnen/psittacose.
17. Hoek, W. van der, Gageldonk-Lafeber, A.B. van, Heddema, E.R., Notermans, D.W., Boer, J.W. den, et al. *Omvang van het psittacoseprobleem bij de mens: het belang van betrouwbare diagnostiek.* Infectieziekten bulletin. 2014 Feb;25(2):45-48.
18. Ungemach, F.R., Müller-Bahrdt, D. & Abraham, G. *Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine.* Int J Med Microbiol. 2006 Jun;296 Suppl 41:33-8.
19. Maza, L.M. de la, Zhong, G. & Brunham, R.C. *Update on Chlamydia trachomatis Vaccinology.* Clin Vaccine Immunol. 2017 Apr 5;24(4):e00543-16
20. Royal GD. *Richtlijn Chlamydia Check. 2020.* Verkregen via https://www.gddiergezondheid.nl/chlamydia

Samenvatting
Een 36-jarige gezonde zwangere presenteerde zich met dyspnoe en sepsis zonder duidelijk focus. Onder verdenking van een COVID-19-infectie werd zij opgenomen in een tertiair centrum. Ondanks behandeling verslechterde zij klinisch snel, waarop besloten werd om bij een zwangerschapstermijn van 29+6 weken een sectio te verrichten om patiënte beter te kunnen stabiliseren. PCR-onderzoek van een vaginaal monster toonde een infectie met *Chlamydia abortus* aan, een bacterie die onder zoogdieren voorkomt en met name miskramen bij schapen en geiten veroorzaakt. De patiënte woonde op een schapenboerderij; de casus speelde zich af tijdens het lammerseizoen. Een sepsis op basis van een *C. abortus* bij zwangeren kan fulminant verlopen, maar is gelukkig zeldzaam.

Trefwoorden
Chlamydia abortus, maternale sepsis, multi-orgaanfalen, zoönose, infectieuze zwangerschapscomplicaties

Summary
A 36-year-old healthy pregnant woman was admitted to a tertiary perinatology centre with severe dyspnea and sepsis without an identifiable focus. Despite intensive treatment, her condition worsened rapidly, hence an caesarean section was performed at 29+6 weeks of gestation to improve maternal outcome. PCR testing of a vaginal swab showed a *Chlamydia abortus* infection; a bacteria common amongst mammals, particularly widespread in sheep and goat flocks. Our patient lived at a sheep farm; the case occurred during lambing season. A *C. abortus* sepsis in pregnant women is potentially life-threatening and extremely rare.

Keywords
Chlamydia abortus, maternal sepsis, multiple-organ failure, zoonosis, infectious pregnancy complications

Contact
drs. M. Bensink, m.bensink@isala.nl, 038-4245604

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

Dit artikel is in aangepaste vorm voor co-publicatie aangeboden aan het Tijdschrift voor Infectieziekten (TvI).

Vruchtwaterembolie: een groot mysterie in de verloskunde

dr. T.A.J. Nijman *gynaecoloog i.o., afd. Gynaecologie en Verloskunde, LUMC*
dr. T.P. Schaap *gynaecoloog, afd. Gynaecologie en Verloskunde, UMC Utrecht*
drs. A.F. Kallianidis *gynaecoloog i.o., afd. Gynaecologie en Verloskunde, LUMC*
dr. J.J. Zwart *gynaecoloog, afd. Gynaecologie en Verloskunde, Deventer Ziekenhuis*
prof. dr. J. van Roosmalen *emeritus hoogleraar Vrije Universiteit, Amsterdam en afd. Verloskunde LUMC*
prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp *gynaecoloog-perinatoloog, afd Gynaecologie en Verloskunde, UMC Utrecht*
prof. dr. T. van den Akker *gynaecoloog-perinatoloog, afd Gynaecologie en Verloskunde, LUMC*

Vruchtwaterembolie is een zeldzame, doch ernstige complicatie van de zwangerschap. In de landelijke NethOSS-registratie zijn van 2013 tot en met 2015 zestien casus gemeld met verdenking op een vruchtwaterembolie. Hier bespreken we de moeilijkheid van het stellen of verwerpen van deze diagnose.

Introductie

Vruchtwaterembolie blijft één van de minst begrepen maar meest ernstige complicaties in de verloskunde. In sommige hoge inkomenslanden behoort vruchtwaterembolie tot de meest gerapporteerde oorzaken van maternale sterfte.[1-6] De aandoening wordt gekenmerkt door een plots cardiorespiratoir arrest, in geval van overleving gevolgd door diffuse intravasale stolling met massaal bloedverlies. Indien deze antepartum plaatsvindt, kan vruchtwaterembolie gepaard gaan met acute foetale nood. Over de pathofysiologie bestaan uiteenlopende theorieën. Noodzakelijk voor het optreden van vruchtwaterembolie lijkt de aanwezigheid van vruchtwater of foetale cellen in de maternale circulatie. Dit zou leiden tot een anafylactische reactie met complementactivatie.[6-8] Risicofactoren voor het optreden van vruchtwaterembolie zijn onder andere polyhydramnion, inleiding van de baring, vaginale kunstverlossing, placenta praevia, abruptio placentae en sectio caesarea.[10-11] De behandeling bestaat uit cardiorespiratoire resuscitatie, hemodynamische ondersteuning en correctie van de stolling. Mortaliteit wordt gerapporteerd tussen 13% en 44%. De aanzienlijke spreiding voortkomend uit de verschillende casusdefinities die wereldwijd worden gehanteerd, zijn een gevolg van het gebrek aan internationale consensus.[1-3,12]
Met behulp van NethOSS (Netherlands Obstetric Surveillance System) hebben wij de (de verdenking op) het optreden van vruchtwaterembolie in Nederland geregistreerd. Het doel van ons onderzoek is om deze casus te analyseren, te beschrijven en te leren om de zorg voor vrouwen met vruchtwaterembolie te verbeteren.

Methode

In de periode 2013-2015 was één van de in NethOSS-geregistreerde aandoeningen (verdenking op) vruchtwaterembolie volgens de definitie gehanteerd door het United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS).[13] De casus waarbij verdenking bestond op vruchtwaterembolie werden besproken door de commissie NethOSS, onderdeel van de Auditcommissie Maternale Sterfte en Morbiditeit van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De commissie bestond uit de auteurs van dit artikel. T. Nijman en A. Kallianidis zijn aios gynaecologie; T. Schaap, J. Zwart, K. Bloemenkamp, T. van den Akker en J. van Roosmalen zijn allen gynaecoloog-obstetricus met aandacht voor maternale ziekten.
Van alle casus werden de medische gegevens verzameld. Tijdens twee bijeenkomsten van de NethOSS-commissie werden alle casus op systematische wijze doorgenomen. In de eerste bijeenkomst zijn de casus besproken en werd beoordeeld of de diagnose vruchtwaterembolie gesteld kon worden. Hierbij diende een casus te voldoen aan de criteria zoals beschreven in tekstkader 1. Bij de casus die niet voldeden aan de criteria van vruchtwaterembolie werd genoteerd wat de meest waarschijnlijke diagnose was, of er gedacht werd aan een vruchtwaterembolie ten tijde van het acute moment en of patiënte het heeft overleefd. Tijdens de tweede bijeenkomst werden de casus die geclassificeerd waren als vruchtwaterembolie uitgebreider besproken. Om meer informatie te vergaren over aandoening en behandeling werd getracht de volgende vragen te beantwoorden op basis van de beschikbare documentatie:

1. Is er kort na start resuscitatie gedacht aan de diagnose vruchtwaterembolie?
2. Is de reanimatie volgens geldende richtlijnen uitgevoerd?
3. Is de stolling tijdig en adequaat gecorrigeerd?
4. Heeft het initiële event binnen of buiten het ziekenhuis plaatsgevonden?
5. Is de vrouw overleden?

Criteria voor vruchtwaterembolie
Cardiovasculair arrest in afwezigheid van een andere evidente oorzaak met een of meer van de volgende symptomen:
- Acute foetale nood, hartstilstand, hartritmestoornis, coagulopathie, hypotensie, (massaal) vaginaal bloedverlies, prodromale symptomen (zoals rusteloosheid of agitatie), insult of kortademigheid.
- Vrouwen waar post-mortem de diagnose werd gesteld op basis van foetale epitheelcellen in de longen werden meegenomen. Vrouwen met hemorragie als eerste symptoom zonder aanwezigheid van vroege coagulopathie of cardiorespiratoire insufficiëntie werden geëxcludeerd.

Resultaten

In de periode van 2013-2015 werden in totaal zestien casus gemeld bij NethOSS. Alle casus zijn systematisch beoordeeld door de NethOSS-commissie. Acht gevallen (50%) werden door de NethOSS-commissie geclassificeerd als geen vruchtwaterembolie (tabel 1). In deze casus was ofwel geen sprake van symptomen passend bij vruchtwaterembolie volgens de casusdefinitie, ofwel een duidelijke alternatieve verklaring voor de maternale conditie. Acht casus (50%) werden wél geclassificeerd als vruchtwaterembolie. In tabel 2 worden de vragen zoals beschreven in de methode beantwoord. In tekstkader 2 worden twee casus nader toegelicht, één geclassificeerd als vruchtwaterembolie en één geclassificeerd als geen vruchtwaterembolie. Van de acht vrouwen bij wie de diagnose geclassificeerd werd als vruchtwaterembolie, overleden er vier (case-fatality rate 50%). Indien de vruchtwaterembolie in het ziekenhuis plaatsvond, was er één sterfte van de vier (case-fatality rate 25%); buiten het ziekenhuis waren dat er drie (case-fatality rate 75%).

Discussie

Onze bevindingen geven een indruk van het optreden van de (verdenking op) vruchtwaterembolie in Nederland voor de periode 2013-2015. Naar voren is gekomen dat in de helft van de casus waarin de diagnose vruchtwaterembolie overwogen werd, de commissie deze uiteindelijk niet kon bevestigen op basis van de gehanteerde casusdefinitie. Het is opmerkelijk dat in geen van de gevallen waarin de commissie de diagnose vruchtwaterembolie verwierp, maternale sterfte optrad, terwijl dat wel het geval was bij vier van de acht casus waar de diagnose vruchtwaterembolie volgens de commissie het meest waarschijnlijk was. Het stellen van de diagnose blijft zeer lastig, maar het tijdig benoemen van de mogelijkheid (*high index of suspicion*) is essentieel voor het starten van cardiorespiratoire resuscitatie en met name voor tijdige correctie van de stolling.

Of de kritieke toestand daadwerkelijk een gevolg is geweest van vruchtwaterembolie is van belang voor eventuele toekomstige zwangerschappen – hoewel het herhaalrisico als laag wordt ingeschat – als ook voor wetenschappelijke doeleinden om de aandoening beter te doorgronden en behandeling te optimaliseren.

Moeilijkheden bij het stellen van de diagnose werden recent bevestigd in een cohortonderzoek uitgevoerd door het International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS), waarin ook de Nederlandse data zijn opgenomen.[2] Hierin bleek dat bij het gebruik van verschillende definities het aantal casus dat daadwerkelijk als vruchtwaterembolie geclassificeerd kon worden, sterk varieerde: van 1 op 125.000 tot 1 op 55.000 bevallingen. Tussen 30% en 41% van de vrouwen met de diagnose vruchtwaterembolie overleed of had permanente neurologische schade.

Een deel van de moeilijkheid betreft het klinische beeld, dat ook erg kan lijken op het beeld van een (massale) longembolie, gekenmerkt door dyspnoe met soms ook collaps. In de beginfase zal bij beide aandoeningen laboratoriumonderzoek weinig afwijkend zijn. In beide ziektebeelden kunnen tekenen van rechterventrikeldysfunctie worden gezien op een echocardiogram, namelijk dilatatie van het rechter ventrikel, minder beweeglijkheid van het myocard en verhoogde pulmonale arteriële druk.[14,15] Pas later in het klinische beloop wordt het onderscheid tussen beide ziektebeelden duidelijker, omdat er in geval van vruchtwaterembolie – indien een vrouw het arrest overleeft – een massale fluxus zal optreden door ernstige coagulopathie, waar dit in geval van longembolie meestal niet het geval is. Dit verschil in klinisch beloop is van groot belang voor de behandeling: longembolie vereist trombolyse, een behandeling die lijnrecht staat tegenover de behandeling van vruchtwaterembolie, namelijk het bevorderen van de stolling. Een algoritme om onderscheid te maken tussen deze twee ziektebeelden is er tot op heden niet. Daarom zullen we met behulp van de klinische presentatie, echocardiografie en laboratoriumonderzoek moeten komen tot de meest waarschijnlijke diagnose. In de meeste gevallen was het overlijden het gevolg van het cardiorespiratoire arrest. Dit werd ook teruggezien in de studie van Fitzpatrick et al., waarin vrouwen die zich presenteerden met cardiac arrest een grotere kans (89%) hadden om te overlijden dan vrouwen die zich op een andere manier presenteerden (40%). Vrouwen die overleden hadden minder vaak fibrinogeen of bloedplaatjes toegediend gekregen en lagere doses tranexaminezuur gehad. Ook was er bij hen minder vaak een obstetricus of anesthesist aanwezig tijdens het optreden van de vruchtwaterembolie. Dit benadrukt het belang van een gestructureerde behandeling, bestaande uit snelle resuscitatie en tijdige correctie van de stolling.[2]

Lessen (uit NethOSS- en de gepoolde INOSS-studie):
- Snelle en adequate onderkenning en resuscitatie is van groot belang.
- Tijdige correctie van de stolling draagt bij aan de overleving.
- Echo-cor in beoordeling van de klinische conditie is ondersteunend in diagnose.
- Kans op overleving is groter als vruchtwaterembolie in het ziekenhuis plaatsvindt.
- Adequate behandeling geeft geen garantie op overleving.

Tabel 1. Casus niet geclassificeerd als vruchtwaterembolie

Casus	Alternatieve diagnose	Vruchtwaterembolie in differentiaal diagnose	Mortaliteit
1	HELLP-syndroom	Nee	Nee
2	Vasovagale collaps	Nee	Nee
3	Bronchospasmes	Ja	Nee
4	Longembolie	Ja	Nee
5	Massale fluxus	Ja	Nee
6	HELLP-syndroom	Ja	Nee
7	Vasovagale collaps	Nee	Nee
8	Massale fluxus	Ja	Nee

Casus zonder en met vruchtwaterembolie

Geen vruchtwaterembolie (wel verdenking)

Het betreft een G1P0, amenorroeduur 38+5. Haar medische indicatie is astma die met inhalatiemedicatie goed onder controle is. Zij raakt spontaan in partu en heeft een ongecompliceerde partus. Er is sprake van retentio placentae. Patiënte gaat met 150 ml gewogen bloedverlies naar de operatiekamer voor een manuele placentaverwijdering onder algehele anesthesie. De ingreep zelf verloopt ongecompliceerd, het totaal bloedverlies bedraagt 550 ml. Tijdens het hechten krijgt patiënte bronchospasmes met saturatiedaling tot 80%. Er wordt direct gedacht aan een vruchtwaterembolie. De tube blijkt bij controle goed te zitten. Tevens wordt patiënte hypotensief (RR 48/20) en ontstaat er een afwijkend patroon op het elektrocardiogram. Er wordt gestart met ruime vulling en efedrine. Noradrenaline wordt gestart. Op het moment dat men wil starten met defibrillatie komt patiënte bij. Daarna volgt een volledig en spontaan herstel. Er treedt geen hemorragie postpartum op. De verdere opname verloopt ongecompliceerd.

Hier is duidelijk sprake van een andere verklaring van het cardiorespiratoire incident; namelijk bronchospasme bij een vrouw met astma die geïntubeerd wordt. Bovendien treedt er ook nadien geen stollingsprobleem op. Om deze redenen voldoet zij niet aan de criteria van vruchtwaterembolie.

Wel vruchtwaterembolie

Het betreft een G2P1, amenorroeduur 38+0. In haar voorgeschiedenis was sprake van een electieve sectio. In de huidige zwangerschap bestaat een sterke verdenking op placenta accreta, waarvoor een electieve sectio met uitgebreide voorbereidingen wordt gepland. Er wordt een corporele incisie gemaakt, waarna een dochter wordt geboren met een goede start. Er wordt besloten een uterusextirpatie te verrichten, gezien evidente doorgroei van de placenta in de blaas. Tijdens de uterusextirpatie ontstaat acuut een reanimatiesetting, zonder grote bloeding, met acute bloeddruk- en saturatiedaling. Hierbij wordt gedacht aan vruchtwater- dan wel longembolie. Patiënte wordt 2 minuten gereanimeerd. Op de echo cor wordt een slecht functionerende rechter hart gezien. Tevens ontwikkelt zij diffuse intravasale stolling, waardoor het meest wordt gedacht aan vruchtwaterembolie. De stolling wordt uitgebreid gecorrigeerd met packed cells, fibrinogeen, cofact, tranexaminezuur en autologe bloedtransfusie met 'cell saving'. Het totale bloedverlies bedraagt ruim 7 liter. Patiënte wordt vervolgens opgenomen op de Intensive Care voor twee dagen. Het beloop wordt gecompliceerd door nierinsufficiëntie, meest waarschijnlijk op basis van acute tubulus necrose. Dit herstelt spontaan. De vrouw knapt na de operatie verder op en kan in redelijk goede conditie worden ontslagen. Het beloop bij deze vrouw voldoet aan alle criteria van vruchtwaterembolie en werd dus als zodanig geclassificeerd.

Tabel 2. Casus geclassificeerd als vruchtwaterembolie

Casus	Vruchtwaterembolie vroeg in DD	Adequate reanimatie	Correctie stolling	In of buiten ziekenhuis	Maternale sterfte
1	Nee	Ja	Ja	In	Nee
2	Ja	Ja	Ja	In	Nee
3	Nee	Ja	Ja	In	Ja
4	Ja	Ja	Ja	In	Nee
5	Ja	Ja	Ja	Buiten	Ja
6	Ja	Ja	Ja	Buiten	Nee
7	Ja	Ja	Ja	Buiten	Ja
8	Nee	Nee	Nee	Buiten	Ja

Referenties

Zie website NTOG

Samenvatting

Vruchtwaterembolie blijft een van de meest onbegrepen, maar ernstige fenomenen in de verloskunde. Bij de NethOSS (Netherlands Obstetric Surveillance System) konden van 2013-2015 casus worden gemeld met de verdenking vruchtwaterembolie. Er zijn 16 casus gemeld. Na beoordeling door de commissie bleven 8 casus over, wat de moeilijkheid van de diagnose onderschrijft. In de casus geclassificeerd als vruchtwaterembolie was de sterfte 50%, met name indien het event buiten het ziekenhuis optrad. In dit artikel worden de lessen besproken die geleerd werden uit de gemelde casus.

Trefwoorden

verloskunde, vruchtwaterembolie, maternale mortaliteit

Summary

Amniotic fluid embolism is one of the least understood, but most serious conditions in obstetric medicine. Sixteen women suspected of having had amniotic fluid embolism were reported to the Netherlands Obstetric Surveillance System (NethOSS). After review by our panel, 8 cases were confirmed as having sustained amniotic fluid embolism, four women in this group died (case fatality rate was 50%). Most deaths occurred when the event took place outside the hospital. This article presents lessons learned from cases of amniotic fluid embolism.

Keywords

obstetrics, amniotic fluid embolism, maternal mortality

Contact

dr. T.A.J. Nijman, t.a.j.nijman@gmail.com

Verklaring belangenverstrengeling

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

Subfertiliteit na een sectio caesarea komt vaker voor dan je denkt!

drs. S.J.M. Klein Meuleman *arts-onderzoeker benigne gynaecologie, locatie AMC*
dr. M.O. Verhoeven *gynaecoloog - hoofd IVF-centrum, locatie VUmc*
dr. R. A. de Leeuw *gynaecoloog*
dr. F. A. Groenman *gynaecoloog*
prof. dr. C. J. M. de Groot *hoofd afdeling Gynaecologie en Verloskunde*
prof. dr. C.B. Lambalk *professor fertiliteit*
prof. dr. J.A.F. Huirne *hoofd pijler benigne gynaecologie en Uterine repair center*
Allen Amsterdam UMC

Recent is aangetoond dat een sectio caesarea een negatieve invloed kan hebben op de fertiliteit, met name op de implantatie van een embryo. Een verklaring hiervoor is een niche ter plaatse van het uteriene sectiolitteken. Als vrouwen problemen hebben met zwanger worden na een voorgaande sectio caesarea is het van belang te realiseren dat een niche hier een verklaring voor kan zijn. In dit artikel geven we een overzicht van de mogelijke hypothesen die ten grondslag kunnen liggen aan de gevonden associatie tussen een niche en de fertiliteitsuitkomsten. Daarnaast geven we inzicht in lopende studies waarbij we meer inzicht proberen te krijgen in de pathofysiologie van niches en de effectiviteit van nichechirurgie.

Na een sectio caesarea kan een niche (defect) worden waargenomen op de plek van het uteriene litteken. Een niche wordt gedefinieerd als een echoscopisch zichtbare inkeping in de baarmoeder ter plaatse van het sectiolitteken met een diepte van minimaal 2 mm.[1] Een grote niche heeft een dun residuaal myometrium van minder dan 3mm.[1] Bij ongeveer 60% van de vrouwen die een sectio caesarea hebben ondergaan kan met behulp van een SIS of GIS-echo een niche worden gezien, waarbij bij 24% er sprake is van een grote niche.[2]
Ongeveer 34% van de vrouwen met een niche heeft klachten.[3] Symptomen die geassocieerd zijn met een niche zijn abnormaal uterien bloedverlies, spotting en dysmenorroe.[4] Er zijn ook aanwijzingen dat een niche problemen geeft bij het tot stand komen van een volgende zwangerschap. Meerdere onderzoeken laten zien dat de kans op een volgende zwangerschap na een sectio caesarea verminderd is ten opzichte van een vaginale bevalling in de voorgeschiedenis.[5,6]
Een recent uitgevoerde retrospectieve studie vergeleek zwangerschapsuitkomsten bij 1317 para 1, die na één eerdere sectio caesarea of vaginale bevalling een IVF- of ICSI-behandeling ondergingen. De implantatieratio, gedefinieerd als de ratio van het aantal vruchtzakken/het aantal embryo's die werden teruggeplaatst tijdens de embryotransfer, was na correctie voor potentiële confounders substantieel lager na een sectio caesarea ten opzichte van een eerdere vaginale bevalling (0,25 ± 0,43 vs. 0,32 ± 0,46 (p= 0,021)).[5] Confounders waarvoor correctie heeft plaatsgevonden zijn: leeftijd, BMI en rookstatus bij de start van de behandeling, eerdere fertiliteitsbehandeling, redenen voor huidig fertiliteitstraject (tubafactor, mannelijke factor, endometriose of andere factoren), embryokwaliteit en dikte van het endometrium op de dag van embryotransfer. Ook het aantal levend geboren kinderen in de groep na een sectio caesarea was significant lager ten opzichte van de vaginaal bevallen vrouwen (15,9% vs. 23,3% (p= 0,006)), waarbij alleen de uitkomsten werden meegenomen van de eerste cyclus en de eerste (poging tot) embryotransfer.[5] Het lagere aantal zwangerschappen bij een gelijke embryokwaliteit geeft aanwijzingen dat de oorzaak hiervan kan liggen in een verminderde implantatie in een uterus met een sectiolitteken.[5] In ons ziekenhuis wordt gescreend op hydrosalpingen en zo nodig worden die behandeld. Hierdoor is het effect van tubapathologie op de fertiliteit beperkt. Ook in eerdere studies waarbij een verminderde fertiliteit was gerapporteerd na een sectio caesarea, waren er geen aanwijzingen dat tubapathologie hierbij een rol speelde.[7,8]

Hypothesen

Er bestaan diverse hypothesen voor het onderliggende werkingsmechanisme voor een verminderde kans op implantatie bij een niche in utero. Vissers et al. publiceerde een artikel waarin zij in gaat op de verschillende hypotheses die ten grondslag kunnen liggen aan deze verminderde fertiliteit.[9]

1) Een niche is vaak geassocieerd met intra-uteriene ophoping van vocht en of bloed (figuur 1). Bij ongeveer 42% van de patiënten met een grote niche wordt er vocht gezien in de uterus.[5] Net als bij een hydrosalpinx kan dit vocht de implantatie op een negatieve manier beïnvloeden. Het vocht zou direct embryotoxisch kunnen werken, maar het kan ook een barrière vormen tussen het embryo en het endometrium.[9]
2) De aanwezigheid van een niche kan ook bijdragen aan een verandering van het intra-uteriene milieu. Zo zie je vaak in het endometrium rondom het sectiolitteken minder leukocyten en een veranderde vascularisatie in de niche bij een hysteroscopie. Deze toegenomen angiogenese kan een uiting zijn van een gestoorde wondgenezing of onderliggende ontstekingsprocessen.[10]
3) Het ontbreken van een normaal doorlopend myometrium ter plaatse van de niche kan ook een negatief effect hebben op subendometriale contracties. Bij een niet zwan-

gere uterus vinden cyclische contracties plaats, die met name tijdens de folliculaire fase worden gezien en bijdragen aan de fertiliteit.[11] Een verstoring van deze contracties kan negatief zijn voor de implantatie van het embryo maar kan er ook voor zorgen dat een embryo juist naar de niche gedreven wordt. De implantatie van een embryo in de omgeving van de niche lijkt geassocieerd met het optreden van een miskraam.[12] Kennelijk is de niche geen goed milieu voor implantatie resulterende in een doorgaande zwangerschap.

4) Naast de bovengenoemde redenen kan een niche zelf ook ervoor zorgen dat een embryotransfer of inseminatie moeilijker is, met name als deze voorkomt in combinatie met extreme retroversieflexie. Bij grote niches zien we dit vaak door een gebrek van support aan de voorzijde als het myometrium dun is. Dit wordt ook wel, door ons, een *broken uterus* genoemd (figuur 2). Ditzelfde geldt als er sprake is van een complexe niche met veel uitlopers.

Huidig onderzoek richt zich op het verkrijgen van meer inzicht in de onderliggende werkingsmechanismen zodat gerichte behandelingen ontwikkeld of toegepast kunnen worden.

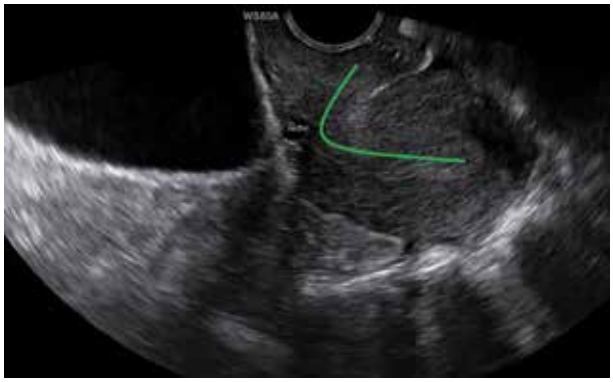
Onderzoek naar de niche

In 2007 zijn we in VUmc gestart met onderzoek naar de niche in het uteriene sectiolitteken (figuur 3). Wij hebben als eerste 2 cohortstudies uitgevoerd. Een daarvan werd uitgevoerd in samenwerking met het Sint Antonius naar de prevalentie van niches. In dit onderzoek werd een associatie aangetoond tussen het volume van de niche en de ernst van de klachten (zoals spotting en dysmenorroe).[2,3]

Na deze cohortstudies hebben we gekeken naar het effect van verschillende behandelingen. In een multicenter consortium RCT (HysNiche trial) hebben we laten zien dat bij een kleine niche, met een residuaal myometrium van minimaal 3 mm, een hysteroscopische nicheresectie geeft een significante afname van spotting en discomfort ten opzichte van een expectatief beleid.[13]

Voor een grote niche met een dun residuaal myometrium is een hysteroscopische nicheresectie niet geïndiceerd vanwege het risico op een perforatie of blaasletsel. Hierdoor hebben we voor de behandeling van een grote niche de laparoscopische niche resectie ontwikkeld. Voor de evaluatie en implementatie volgen we het IDEAL framework voor implementatie van een nieuwe techniek.[14] In het kort betekent dit dat we eerst een *proof of concept* pilotstudie hebben uitgevoerd, waarbij de haalbaarheid van de interventie werd aangetoond en de resultaten bemoedigend genoeg waren om een grotere studie te verantwoorden. Na het doorlopen van de eerste leercurve en optimalisatie zijn we een prospectieve cohortstudie gestart (LapNiche study).[15] Het doel van deze studie was het verkrijgen van inzicht in het effect van de laparoscopische niche resectie op de reductie van de klachten op korte termijn (na zes en twaalf maanden) en de zwangerschapsuitkomsten (na drie jaar) indien van toepassing. Voor deze ingreep en studie kwamen alleen vrouwen in aanmerking met een grote niche en hinderlijke gynaecologische klachten.

Figuur 1. Uterine niche gevuld met vocht



Figuur 2. Broken uterus. In groen is het cavum gearceerd

Uit de eerste analyse na honderd patiënten bleek dat een laparoscopische niche resectie zeer effectief is in het verminderen van de spottingsklachten en dysmenorroe. Na zes maanden was het aantal dagen spotting gereduceerd van een mediaan van 9 op baseline naar een mediaan van 2 na zes maanden (p <0,01). Ook de mediane NRS-score voor dysmenorroe nam af van 6,0 op baseline naar 4,0 bij zes en twaalf maanden follow-up (p<0,01). Deze studie liet ook zien dat bij 96,4% van de vrouwen met intra-uterien vocht op baseline, dit vocht na de behandeling verdwenen was.[15]

Om te kijken naar de zwangerschaps-uitkomsten onderzochten we de eerste 131 vrouwen met kinderwens die aan ons cohort hadden deelgenomen en minimaal 48 maanden follow-up hadden volgemaakt. Uit dit onderzoek bleek dat 63% van de vrouwen met een actieve kinderwens zwanger waren geworden. De gemiddelde tijd tot zwangerschap was 9 maanden, dus 3 maanden vanaf het moment dat men weer actief een kinderwens mocht nastreven na de ingreep.[15] Interessant is dat 48,8% van deze vrouwen eerder onsuccesvolle IVF-behandelingen hadden ondergaan voordat ze aan de studie deelnamen. Van hen werd na de ingreep 45% zwanger middels natuurlijke conceptie.

Deze resultaten zijn bemoedigend. Echter veel vrouwen met een niche zien we niet in onze spreekkamer, dus er zijn ook veel vrouwen met een niche die zonder problemen zwanger worden. Wij realiseren ons dat wij slechts een selecte groep patiënten zien en in onze studies geïncludeerd hebben. Onze resultaten zijn dus onvoldoende om te concluderen dat een niche behandeld moet worden en effectief is voor het verbeteren van de zwangerschapsuitkomsten zoals internationaal

Cohort studie 2007
- Associatie tussen volume van de niche en ernst van de klachten

HysNiche Trial 2012-2014
- RCT: hysteroscopische niche resectie vs. expecatieve behandeling bij een kleine niche (RMT >3mm)
- Interventiegroep, significante afname spotting (4 vs. 7 dagen (p=0.04)) en afname disconform (NRS 2 vs. 7 (p=0.02))

LapNiche Study 2010-2015
- Prospectief cohort: laparoscopische niche resectie bij grote niche (RMT < 3 mm)
- Afname spotting: baseline 9 dagen naar 2 dagen na zes maanden (p <0.01)
- Afname dysmenorroe: baseline NRS 6.0 naar NRS 4.0 na zes maanden (p <0.01)

Reproductive outcome after LapNiche
- 63% van de vrouwen met actieve kinderwens, zwanger
- gemiddelde tijd tot zwangerschap 3 maanden, eerste 6 maanden na ingreep anticonceptie
- 48.8% van de vroegen die zwanger werden, eerder onsuccesvolle IVF behandelingen.

LAPRESS / NOPRESS 2017 - 2022
- LAPRESS: laparoscopische niche resectie vs. standaard fertiliteitsbehandeling bij patiente met secundaire subfertiliteit en grote niche.
- NOPRESS: laparoscopische niche resectie vs. standaard fertiliteitsbehandeling bij patiente met een kinderwens en grote niche.
- Uitkomstmaat: levend geboren kind, tijd tot doorgaande zwangerschap, aantal miskramen, andere zwangerschapsuitkomsten

SYMPRESS start 2021
- RCT: laparoscopische niche resectie vs. hormonale behandeling bij patiente met gynaecologische klachten en een grote niche, zonder kinderwens
- Uitkomstmaat: spotting, dysmenorroe

Figuur 3. Overzicht van niche onderzoeken in Amsterdam UMC

vaak wordt beweerd. Echter vonden we de resultaten wel zo bemoedigend dat we het na deze studie verantwoord vonden om het effect van de laparoscopische niche resectie op zwangerschapsuitkomsten te onderzoeken in een gerandomiseerde studie. Hiervoor zijn we gestart met de zogenaamde LAPRESS-studie; *the effectiveness of LAParoscopic niche Resection versus Expectant management in patients with Secondary Subfertility and a Large uterine caesarean scar defect (niche) on reproductive outcomes: a randomized controlled trial.*

In de LAPRESS-studie includeren we patiënten met een grote niche en secundaire subfertiliteit. Deze patiënten worden gerandomiseerd voor een laparoscopische niche resectie versus reguliere fertiliteitsbehandeling. De uitkomstmaten hiervan zijn levendgeboren kinderen, tijd tot doorgaande zwangerschap, aantal miskramen en andere zwangerschapsuitkomsten.

In de NOPRESS-studie, eveneens een gerandomiseerd onderzoek waarbij we het effect van een laparoscopische niche resectie vergelijken met een afwachtend beleid gedurende één jaar. In deze studie includeren we patiënten met een grote niche en een actieve kinderwens, maar zonder subfertiliteit van één jaar. In deze studie worden patiënten gerandomiseerd tussen een laparoscopische niche resectie of een expectatief beleid voor minimaal 1 jaar. Ook hier zijn de belangrijkste uitkomstmaten aantal levendgeboren kinderen, tijd tot doorgaande zwangerschap, aantal miskramen en verloop van de zwangerschap.

Sinds kort zijn we gestart met de SYMPRESS-studie, *the effectiveness of LAParoscopic niche Resection versus hormonal therapy for SYMPtomatic niches: a randomized controlled trial*, waarbij we vrouwen met een grote niche en klachten maar nog geen kinderwens binnen een jaar, randomiseren tussen een laparoscopische niche resectie of een hormonale behandeling. De belangrijkste uitkomstmaten zijn reductie van abnormaal uterien bloedverlies, spotting en dysmenorroe.

Discussie

Uit recent onderzoek is gebleken dat een eerdere sectio caesarea en met name de aanwezigheid van een niche geassocieerd is met subfertiliteit. Het is dus belangrijk om bij vrouwen die zich melden met secundaire subfertiliteit, en in het bijzonder vrouwen met de novo spotting en dysmenorroe, na een sectio caesarea aandacht te hebben voor de potentiele aanwezigheid van een niche. Dit betekent niet dat er altijd een chirurgische behandeling nodig is. Voor de reductie van gynaecologische klachten is de effectiviteit hiervan al wel aangetoond, echter de toegevoegde waarde ten opzichte van een hormonale behandeling moet nog worden onderzocht. Daarentegen is een hormonale behandeling voor vrouwen met een kinderwens geen optie. Huidig onderzoek richt zich op de vraag of er een indicatie is voor een laparoscopische niche resectie ter bevordering van de fertiliteit en reproductieve uitkomsten bij vrouwen met een kinderwens. Derhalve dient deze behandeling in onze ogen niet te worden aangeboden buiten onderzoeksetting.

Moeten we dan wel naar de niche kijken en maken we vrouwen dan niet juist onnodig ongerust? Uit focusgroepen die we hebben uitgevoerd onder patiënten met een niche is gebleken dat zij zich vaak en lang niet begrepen hebben gevoeld.[16] De opgemerkte verandering in gynaecologische klachten werd te vaak niet serieus genomen. Alleen al de informatie dat een niche mogelijk ten grondslag zou kunnen liggen aan de spottingsklachten was voor veel patiënten voldoende om gerustgesteld te worden zonder verdere interventie.

Meer onderzoek is nodig om uiteindelijk vrouwen goed te kunnen informeren over de toegevoegde waarde van een laparoscopische niche resectie ter verbetering van de fertiliteit en zwangerschapsuitkomsten. Dit is relevante informatie maar eigenlijk is het nog belangrijker te onderzoeken hoe we dergelijke niches kunnen voorkomen, waarbij preventie van de eerste sectio wellicht nog wel het meest effectief is.

Referenties

1. Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, et al. *Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure.* Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019;53(1):107-115.
2. van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. *Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121(2):236-244.
3. Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, et al. *Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review.* Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;43(4):372-382.
4. Brook AJ, Clarke FR, Bhatia K. *Gynaecological morbidity associated with caesarean niche: increasing awareness, prevention and management.* Obstet Gynaecol. 2020;22(2):122-130.
5. Vissers J, Sluckin TC, van Driel-Delprat CCR, et al. *Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study.* Human reproduction (Oxford, England). 2020;35(3):595-604.
6. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim CP, et al. *Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis.* Human Reproduction. 2013;28(7):1943-1952.
7. Farhi J, Oron G, Orbach S, et al. *A previous caesarean section is not a risk factor for tubal abnormalities in the infertile population.* J Obstet Gynaecol. 2018;38(4):466-469.
8. Saraswat L, Porter M, Bhattacharya S, Bhattacharya S. *Caesarean section and tubal infertility: is there an association?* Reprod Biomed Online. 2008;17(2):259-264.
9. Vissers J, Hehenkamp W, Lambalk CB, Huirne JA. *Post-Caesarean section niche-related impaired fertility: hypothetical mechanisms.* Human reproduction (Oxford, England). 2020;35(7):1484-1494.
10. Ben-Nagi J, Walker A, Jurkovic D, Yazbek J, Aplin JD. *Effect of cesarean delivery on the endometrium.* Int J Gynaecol Obstet. 2009;106(1):30-34.
11. Sammali F, Kuijsters NPM, Huang Y, et al. *Dedicated Ultrasound Speckle Tracking for Quantitative Analysis of Uterine Motion Outside Pregnancy.* IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2019;66(3):581-590.
12. Naji O, Wynants L, Smith A, et al. *Does the presence of a Caesarean section scar affect implantation site and early pregnancy outcome in women attending an early pregnancy assessment unit?* Human Reproduction. 2013;28(6):1489-1496.
13. Vervoort AJ, Van der Voet LF, Witmer M, et al. *The HysNiche trial: hysteroscopic resection of uterine caesarean scar defect (niche) in patients with abnormal bleeding, a randomised controlled trial.* BMC Womens Health. 2015;15:103.
14. Nikkels C, Vervoort A, Mol BW, Hehenkamp WJK, Huirne JAF, Brolmann HAM. *IDEAL framework in surgical innovation applied on laparoscopic niche repair.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;215:247-253.
15. Vervoort A, Vissers J, Hehenkamp W, Brolmann H, Huirne J. *The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2018;125(3):317-325.
16. Stegwee SI, Beij A, de Leeuw RA, Mokkink LB, van der Voet LF, Huirne JAF. *Niche-related outcomes after caesarean section and quality of life: a focus group study and review of literature.* Qual Life Res. 2020;29(4):1013-1025.

Samenvatting
Een sectio caesarea kan een negatieve invloed hebben op de fertiliteit en met name op de implantatie van een embryo. Een mogelijke verklaring hiervoor is een niche ter plaatse van het litteken in de uterus. Verschillende werkingsmechanismen zouden hierbij een rol kunnen spelen, zoals vocht en bloed collectie in de niche of uterus, immunologische of ontstekingsreactie ter plaatse van de niche, verstoring van de sub-endometriale contracties door onderbreking van het myometrium en moeizame embryotransfer door de veranderde anatomie. In het Amsterdam UMC wordt veel onderzoek gedaan naar de pathofysiologie van niches en proberen we meer inzicht te verkrijgen in deze werkingsmechanisme. Daarnaast onderzoeken we de invloed van een laparoscopische niche resectie in vergelijking met de reguliere fertiliteitsbehandeling en het verloop van de zwangerschap na een laparoscopische niche resectie.

Trefwoorden
fertiliteit, sectio caesarea, niche, laparoscopische niche resectie

Summary
A caesarean section can have a negative influence on fertility and in particular on the implantation of an embryo. A possible explanation for this can be a niche located in the uterine scar. Various mechanisms could be relevant, such as fluid and blood collection in the niche or uterus, immunological of inflammatory responses at the niche, disruption of the sub endometrial contractions due to interruption of the myometrium and a difficult embryo transfer due to changed anatomy. At Amsterdam UMC a lot of research is done into the pathophysiology of niches to gain more insight in the underlying working mechanisms. In addition, the influence of a laparoscopic niche resection in comparison with regular fertility treatment is investigated.

Keywords
fertility, caesarean section, niche, laparoscopic niche repair

Contact
Saskia J.M. Klein Meuleman en prof.dr. J. A.F. Huirne,
Afdeling gynaecologie en obstetrie
Amsterdam UMC, locatie AMC,
s.kleinmeuleman@amsterdanumc.nl, 020-5663754

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

Update consortiumstudies 2021 deel 1

Ank Louwes *bureau NVOG*

Veerkracht voor vrouwelijke artsen

Artsen houden van hun vak. Het geeft veel voldoening om contact te hebben met mensen en verschil te kunnen maken. Het is ook een moeilijk vak. Veel artsen worstelen. De werkdruk wordt steeds hoger. De eisen van overheid en verzekeraars en ook patiënten nemen toe. In combinatie met een zorgzame, hardwerkende en perfectionistische houding van de dokter leidt dit tot stress en soms zelfs tot een burn-out. Vrouwelijke artsen treft dit vaak nog wat harder, omdat zij over het algemeen meer en beter voor anderen zorgen dan voor zichzelf. Hoe blijf je als vrouwelijke arts overeind? Hoe zorg je dat je stevig in je schoenen staat en makkelijk terugveert in lastige situaties? Hoe houd je plezier in je werk en ben je de beste dokter die je kunt zijn? Hoe zorg je goed voor jezelf terwijl je voor anderen zorgt? Kortom: hoe ontwikkel je veerkracht?
In het boek *Veerkracht voor vrouwelijke artsen* neemt Marga Gooren (huisarts en sinds 2010 coach en trainer op het gebied van veerkracht, zelfzorg en werkplezier) de lezer stapsgewijs mee in vrouwspecifieke en wetenschappelijk onderbouwde inzichten en strategieën. Het boek wisselt theorie en oefeningen af met verhalen uit de praktijk. Telkens blijkt: vrouwen en mannen zijn wel gelijkwaardig maar niet hetzelfde.

Veerkracht voor vrouwelijke artsen
Marga Gooren

Prijs 29,95 euro
ISBN 9789036826013
Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum

Antwoorden Gynfeud 6

Antwoord op vraag 1:
Antwoord b. Letselschade-advocaat. Het is maar dat u het weet, als u op een brief van de klachtencommissie moet reageren…

Antwoord op vraag 2:
Antwoord d. Het chorion is het zogenaamde vlokkenvlies, het buitenste eivlies en is een onzijdig Grieks zelfstandig naamwoord. Het amnion, lamsvlies of binnenste eivlies is ook een Grieks onzijdig zelfstandig naamwoord. Het voorvoegsel "di" betekent in het Grieks "twee" en in het Latijn "uit elkaar". Bi- is het Latijnse voorvoegsel voor "twee". Duo is in het Latijn: "twee". "Mono" is een voorvoegsel en komt uit het Grieks en betekent: alleen of "met één-". Dus het lijkt het meest logisch om alles "Grieks" te houden: dichoriaal (en niet dichoreaal), diamniotisch. In het Duits wordt spreekt men nog wel eens van een "dichoriatische (soms dichorische) Zwillinge". Omdat gemelli een Latijns bijvoeglijk naamwoord is het misschien beter om te spreken van een dichoriale, diamniotische tweelingzwangerschap.

column

Mieke Kerkhof

Perfect Day (Lou Reed)

De dag is aangebroken, het is 23 juni 2021. La Braat gaat. Het virus heeft ons eindeloos in spanning gehouden, steeds werd haar afscheid uitgesteld. We hebben nog wat mogen nagenieten van Didi in reservetijd - steeds schonk ze ons weer een kwartaaltje - maar ter info: het fluitsignaal heeft thans definitief geklonken en hoe! Het is gepast om aan deze gynaecologische coryfee, de eerste vrouwelijke hoogleraar Voortplantingsgeneeskunde, een column te wijden. Een vrouw van haar kaliber moet namelijk de boeken in. Ik zou een heel NTOG kunnen vullen met haar wapenfeiten. Ik beperk me tot een enkele bladzijde, nederig schrappen dus, *less is more.*

Jack Tillmanns-Foto Focus

Ik ontmoette Didi in de 90'er jaren, tijdens mijn opleiding in Dijkzigt, het huidige ErasmusMC. In die tijd leerde ik het vak, maar dat ging niet van harte. Het lag vooral aan mijn eigen karakter; ik was verre van assertief, vreesde de ochtendrapporten en liet me afbranden door academische stafleden. Totdat dokter Braat, 'Zeg maar gewoon Didi', aantrad. Een absolute verademing.
Ik vlamde helemaal op. Onder haar supervisie verrichtte ik mijn eerste keizersnede. We liepen ge-zusterlijk samen naar de kleedkamer van de OK. Daar aangekomen, ontboezemde ik dat ik voor één van de eerste keren ging snijden. Didi deed haar onderbroek een stukje lager en zei: 'Moet je mijn Pfannenstiel-litteken eens zien, helemaal scheef, daar is goed mee te leven hoor, iedereen moet het toch een keer leren, maak je geen zorgen'. Ik was prettig verrast door deze openhartige benadering. Meteen viel me haar puurheid op. Ze leerde me ook dat het tonen van emoties op de werkvloer geen afbreuk doet aan de professionaliteit. Integendeel. Ik zag haar in tranen, toen ze me superviseerde bij de geboorte van een voldragen intra-uteriene vruchtdood. Ze leerde me dat alles in de gezondheidszorg draait om compassie. Het ongebreidelde vertrouwen dat ze mij schonk en haar rotsvaste geloof in mijn capaciteiten...dát is wat een jonge assistent nodig heeft. Ze was voor mij een uitmuntend rolmodel. Voor een opsomming van haar eindeloze reeks prestaties verwijs ik u naar de gebruikelijke zoekmachine. Ik benadruk liever haar hondstrouwe ogen met een goudeerlijke uitstraling. Haar niet-aflatende oprechte interesse voor iedereen die haar, op welk vlak ook, nodig heeft, patienten en hun partners incluis. Zij was de veilige kloek voor tientallen aios en promovendi, deelde aan hen 'broodjes Braat' uit en inspireerde hen op het hoogst denkbare niveau. Allerminst gespeend van haar goede, Amsterdams aandoende, nuchtere humor. Kortom, de vleesgeworden gunfactor.
Didi is een wijs mens met een groot relativeringsvermogen. Hoe fijn is het om daar een graantje van mee te pikken. Als je niet snapt wat er gebeurt, dan draait het, meestal om de duit of de fluit. Hiermee bedoelt Didi dat gedoe in een organisatie meestal te herleiden is tot ofwel financiële dan wel seksuele prikkels. Geleerd aandoende personen, met weinig inwendig reflectievermogen, hebben Didi regelmatig verbaasd. Op zo'n moment zegt ze eerst op geheel karakteristieke wijze 'Hoe is het mo-o-o-gelijk?' Gevolgd door het hartgrondig uitspreken van haar quote *'It is me what'*. Zo valt eigenlijk de zwaarte van het onderwerp helemaal weg. Probeert u het zelf maar eens...

Tijdens haar afscheid was er 's morgens een fijn symposium en 's middags een indrukwekkende oratie, getiteld 'Kies Wijzer'.* Zeer de moeite van het (terug)kijken waard. Het afscheidsdiner in De Vereeniging was ronduit feeërieк. Aldaar werd La Braat terecht uitgebreid gelauwerd en onder meer verrast met een liber amicorum, een hommage door de ad hoc opgerichte Braat Big Band en een portret van haarzelf, samengesteld met minifoto's van haar aios. Ze werd bevorderd tot humaan werelderfgoed, het eerste werelderfgoed van vlees en bloed, een nieuwe categorie binnen UNESCO.
Zoon Otto zorgde voor het hoogtepunt van de avond door, loom languit zingend op de bar van De Vereeniging, mede aanschouwd door vader Adrie en zus Emma, het nummer *Perfect Day* van Lou Reed ten gehore te brengen. De laatste regel van dat nummer dekt de lading van Didi volledig: *'You're going to reap just what you sow'*. Emeritus professor Braat, lang van gestalte, bijzonder van gehalte, de voltallige beroepsgroep laat haar met lede ogen gaan...

**https://YouTu.be/oU3GmY7RhsY Scrollen naar 23.25 ('Double Espresso') en dan naar 54.08 voor de rede.*

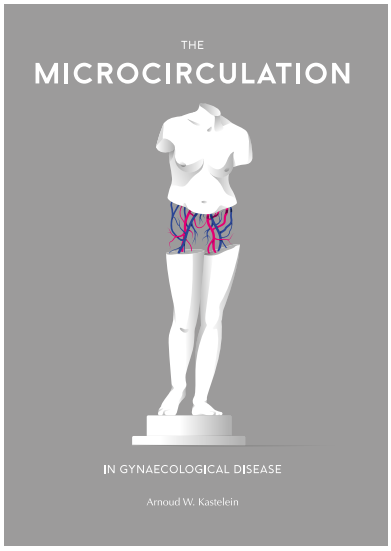
The microcirculation in gynaecological disease

Promovendus **A.W. (Arnoud) Kastelein** | promotoren **prof.dr. J.P.W.R. Roovers, prof.dr.ir. C. Ince** | co-promotor **dr. C.A.R. Lok** |
11-12-2020, Universiteit van Amsterdam

Waar gaat je proefschrift c.q. onderzoek over?
Mijn proefschrift gaat over de microcirculatie: de kleinste bloedvaten in het menselijk lichamelijk. Deze vaten zijn essentieel voor het functioneren van organen en processen zoals wondgenezing en de vorming van kanker. We hebben literatuur- en translationeel onderzoek gedaan naar verschillende aspecten van de microcirculatie, in patienten met benigne en maligne gynaecologische aandoeningen. Deel 1 van mijn proefschrift beschrijft de vaginale microcirculatie in de context van vaginale chirurgie, vaginale atrofie en oestrogeentherapie. Deel 2 richt zich op de microcirculatie van het peritoneum, in de context van peritonitis carcinomatosa bij patiënten met gemetastaseerd ovariumcarcinoom.

Wat is de belangrijkste les uit je proefschrift voor de dagelijkse klinische praktijk van de Nederlandse gynaecoloog?
Dat een goed functionerende microcirculatie erg belangrijk is, en dat je als clinicus de microcirculatie kunt beïnvloeden met behandeling of therapie. De vaginale microcirculatie is bijvoorbeeld essentieel voor een adequate wondgenezing na een vaginale operatie. Wij hebben laten zien dat bij sommige vrouwen die een vaginale operatie ondergaan de functie van de microcirculatie postoperatief sterk verminderd is. Daarnaast laten we zien dat oestrogenen een positief effect hebben op de vaginale microcirculatie, en wondgenezing kunnen bevorderen. Momenteel wordt uitgezocht of het geven van oestrogenen perioperatief ook zorgt voor verbeterde klinische uitkomsten. Als dat zo is, dan denk ik dat dit effect (in ieder geval voor een deel) toe te schrijven is aan een geoptimaliseerde vaginale microcirculatie.

Wat is de meerwaarde van je onderzoek/proefschrift voor de individuele patiënt?
In deel 2 van mijn proefschrift beschrijven we ons onderzoek naar de peritoneale microcirculatie in patiënten met peritonitis carcinomatosa als gevolg van een ovariumcarcinoom. Met nieuwe, innovatieve meetmethoden, zowel in- als ex vivo, hebben we laten zien dat er sprake is van een slechte functionerende microcirculatie in peritoneale metastasen, met lokale hypoxie tot gevolg. Dit kan gevolgen hebben voor het therapeutisch effect van onze (intraveneuze) behandelingen. Deze bevindingen bieden belangrijke aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek naar nieuwe behandelingen voor gemetastaseerd ovariumcarcinoom, waarmee in de toekomst de overlevingskans van patiënten met deze ziekte hopelijk verbeterd kan worden.



Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij (denk aan zaken zoals doelmatigheid, zinnige zorg, enzovoort).
Het grootste deel van het onderzoeksbudget is traditioneel beschikbaar voor klinisch onderzoek. Wij hebben het belang van translationeel onderzoek willen onderstrepen: het is essentieel dat er gedegen basaal en translationeel onderzoek ten grondslag ligt aan groter, klinisch vervolgonderzoek. Dit vermindert *waste research* en vergroot de kans op een effectieve, veilige interventie en succesvolle implementatie van deze interventie in de toekomst. Fouten die in het verleden gemaakt zijn met overhaaste introductie van nieuwe behandelingen kunnen (en moeten) we hiermee in de toekomst voorkomen. Blootstellen van patiënten aan nieuwe, innovatieve behandelingen gebeurt idealiter in onderzoeksverband, en pas na gedegen basaal en translationeel onderzoek.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?
In de toekomst kan het meten van de microcirculatie gebruikt worden om het effect van nieuwe behandelingen te meten. Anderzijds moet het effect van deze behandeling op de microcirculatie geëvalueerd worden. Denk hierbij aan nieuwe vaginale behandelingen (bijvoorbeeld nieuwe vaginale implantaten of vaginale laser voor atrofie). Daarnaast is het interessant om te kijken wat het effect is van intraperitoneaal toegediende verwarmde chemotherapie (HIPEC) op de peritoneale microcirculatie.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie en wat was je antwoord daarop (of had je achteraf willen antwoorden)?
Een van mijn opponenten vroeg hoe en of mijn (basale) proefschrift ook kan bijdragen aan het verbeteren van kwaliteit van leven van patiënten. Ik heb geantwoord dat dergelijk onderzoek dat misschien niet direct doet, maar indirect absoluut wel. Het meten of monitoren van de microcirculatie kan in de toekomst mogelijk helpen om patiënten te selecteren voor behandeling of therapie. Een 'microcirculatie-profiel' kan dan bijdragen om aan te geven of een patiënt geschikt is voor een therapie of (vaginale) operatie, of eerst aanvullend behandeld moet worden, en hoe lang dan, en met welke dosering. Met een dergelijke geïndividualiseerde geneeskunde voorkom je dat patiënten onnodig worden blootgesteld aan behandelingen die voor hen niet of minder effectief zijn, maar wel bijwerkingen hebben.

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

(On)behandelde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en het risico op vroeggeboorte

Lis-excisie van een cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) laesie kan de kans op een vroeggeboorte vergroten. Komt dit door de behandeling zelf, door de onderliggende CIN-laesie, of door secundaire risicofactoren die zowel met vroeggeboorte als met CIN-laesies geassocieerd zijn? Om nader te onderzoeken wat de daadwerkelijke risicofactoren zijn voor vroeggeboorte hebben we het risico op vroeggeboorte onderzocht bij vrouwen zonder, met een onbehandelde en met een behandelde CIN-laesie. We hebben hierbij onder andere het volume van het verwijderde stukje cervix (zowel biopten als lis-excisies) meegenomen, de ernst van de CIN-laesie en 19 potentiële confounders.

In deze Nederlandse retrospectieve cohortstudie hebben we alle vrouwen geïncludeerd tussen de 29 en 41 jaar die met een CIN-laesie tussen 2005 en 2015 geregistreerd staan in de Nederlandse pathologiedatabase (PALGA). Een controlegroep (normaal uitstrijkje en geen CIN-laesie in de voorgeschiedenis) werd middels frequency matching geïdentificeerd. Alle 45.259 eenling zwangerschappen ≥16 weken tussen 2010 en 2017 hebben we verzameld via de Nederlandse perinatologiedatabase (Perined).

Bij de controlegroep was er bij 4,8% (1002/20.969) van de zwangerschappen sprake van vroeggeboorte. Dit percentage steeg naar 6,9% (271/3940) bij de onbehandelde CIN-groep naar 9,5% (600/6315) in de behandelde CIN-groep en naar 15,6% (50/321) in de groep die meerdere lis-excisies heeft ondergaan. De odds-ratio (OR) voor vroeggeboorte was 1,38 (95%CI 1,19-1,60) voor vrouwen met een onbehandelde CIN-laesie versus de controlegroep. Voor vrouwen in de behandelde CIN-groep steeg de OR naar 2,07 (95%CI 1,85-2,33) in vergelijking met de controlegroep. Voor vrouwen met een CIN-laesie in de behandelde versus de onbehandelde groep was de kans op vroeggeboorte 1,5 keer zo groot (OR 1,51; 95%CI 1,29-1,76). Onafhankelijk van de ernst van de CIN-laesie zorgde een geëxcideerd volume van 0,5-0,9 cc voor een ruim tweemaal zo'n grote kans op vroeggeboorte (OR 2,20; 95%CI 1,52-3,20). De kans op vroeggeboorte werd ruim drie keer zo groot bij een geëxcideerd volume van 4-8,9 cc (OR 3,13; 95%CI 2,44-4,01) en bijna zes keer zo groot bij een geëxcideerd volume van ≥9 cc (OR 5,93; 95%CI 3,86-9,13).

Concluderend hebben we een sterke correlatie gevonden tussen vroeggeboorte en een excisie van een ≥0,5 cc volume van de cervix, ongeacht de ernst van de CIN-laesie. Dit betekent dat men niet alleen voorzichtig moet zijn met het behandelen van vrouwen met een kinderwens, maar ook bij het afnemen van meerdere biopten over de tijd. Aandacht hiervoor is gewenst, ook tijdens de zwangerschap.

D.L. Loopik

De TUBA-studie

Vrouwen met een pathogene variant (PV) van het BRCA1- en/of BRCA2-gen hebben een verhoogd risico op borst- en eierstokkanker. Zij krijgen het advies om een risicoreducerende salpingo-oöphorectomie te ondergaan (tussen 35 en 40 jaar bij BRCA1; tussen 40 en 45 jaar bij BRCA2). Dit betekent een premature menopauze met potentiële negatieve effecten op kwaliteit van leven en algehele gezondheid. In de afgelopen decennia zijn er steeds meer aanwijzingen dat het hooggradig sereus (ovarium)carcinoom zijn oorsprong in de eileider heeft. Daarom onderzoeken we een alternatief voor de risicoreducerende salpingo-oöphorectomie waarin de eileiders een prominente rol spelen en waarbij de iatrogene menopauze kan worden uitgesteld: een risicoreducerende salpingectomie na voltooiing van de kinderwens met uitstel van de oöphorectomie naar maximaal 45 jaar (BRCA1) of 50 jaar (BRCA2).

In de landelijke niet-gerandomiseerde multicenter TUBA-studie kozen 577 vrouwen tussen salpingectomie met uitstel van oöphorectomie en standaard salpingo-oöphorectomie (gemiddeld 37,2 jaar oud (SD 3,5 jaar); 51,5% BRCA1-PV).[2] Ten tijde van de analyse hadden 395 deelneemsters reeds een salpingectomie ondergaan en 154 een salpingo-oöphorectomie. Met betrekking tot de primaire uitkomstmaat (menopauzegerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de Greene Climacteric Scale) liet de groep na salpingo-oöphorectomie een significant grotere stijging van klachten zien na een jaar dan de groep na salpingectomie: 6,7 (95%CI, 5,0-8,4; P<0,001) punten meer stijging zonder gebruik van hormoonsuppletie, 3,6 punten (95%CI, 2,3-4,8; P<0,001) bij gebruik van hormoonsuppletie. Tevens was het seksueel functioneren significant beter na salpingectomie, ongeacht het gebruik van hormoonsuppletie na salpingo-oöphorectomie.

Afname van *cancer worry* na de operatie was gelijk in beide groepen. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, twijfel en spijt rondom de keuze voor behandeling (*decisional conflict* en *decisional regret*) en chirurgische uitkomsten waren gelijk in beide groepen.

Peroperatief werden er één ernstige atypie, vier premaligniteiten in de vorm van een sereus tubair intraepitheliaal carcinoom (STIC) en vier invasieve carcinomen gevonden bij acht patiënten (waarna in geval van een carcinoom een bilaterale oöphorectomie en stadiëring volgde indien van toepassing). In de follow-up is in beide groepen tot nu toe geen (extra-ovarieel) ovariumcarcinoom opgetreden.

Om het risicoreducerende effect en daarmee de oncologische veiligheid van salpingectomie en uitgestelde oöphorectomie te kunnen onderzoeken, is echter een veel grotere studiepopulatie en langere follow-up nodig. Met dat doel zijn we een internationale samenwerking aangegaan met de studiegroep van de Amerikaanse WISP-studie en is de TUBA-WISP II-studie begin 2020 van start gegaan. Totdat de oncologische veiligheid in deze populatie bewezen is, is het essentieel dat de salpingectomie (met uitstel van de oöphorectomie) alleen nog binnen studieverband wordt uitgevoerd.

drs aios Miranda Steenbeek, dr Marline Harmsen, dr Joanne de Hullu

COVID en pre-eclampsie

Dat zwangeren een hoog-risicogroep zijn voor het ontwikkelen van complicaties door COVID, is inmiddels bekend en reden om vaccinatie te adviseren. Hoewel het risico op sterfte niet hoger is dan van leeftijdgenoten met COVID, is het risico op IC-opname wel drie keer hoger.[3] Verder is COVID geassocieerd met een twee keer hogere kans op vroeggeboorte en daarmee significant meer neonatale morbiditeit.[4]
Een andere opvallende associatie is het 70 procent hogere risico op pre-eclampsie (PE).[5] Maar hoe zit dit nou: is het echt PE of veroorzaakt COVID symptomen en veranderingen die overeenkomen met de diagnostische criteria voor PE (een 'PE-achtig syndroom')? En als het echt PE is, wordt dat dan veroorzaakt door COVID of zijn de vrouwen met een risico op PE gevoeliger voor COVID?
Papageorghiou et al. hebben dit in het internationale INTERCOVID-cohort onderzocht.[6] Zij verrichtten een case-controlstudie waarbij 725 zwangeren opgenomen met COVID werden vergeleken met 1459 zwangeren direct daarna opgenomen zonder COVID-diagnose.
Ernstiger COVID-symptomen bleken niet meer geassocieerd met PE dan milde COVID. Ook was de relatie tussen COVID en PE sterker bij nulliparae dan bij multiparae en was COVID niet alleen geassocieerd met PE maar ook met zwangerschapshypertensie. Dit pleit volgens de onderzoekers voor de hypothese dat het in de studies 'echte' PE betreft, en niet een 'PE-achtig syndroom'.
Verder was het risico het hoogst als COVID in de laatste zeven dagen van de zwangerschap was gediagnosticeerd. Als COVID PE zou veroorzaken, zou het ook vroeger in de zwangerschap al een effect op het ontstaan van PE hebben. De onderzoekers denken daarom dat zwangerschapshypertensie en PE vasculaire condities zijn die het risico op het krijgen van COVID verhogen, net zo als essentiële hypertensie het risico op COVID verhoogt.
Helaas had ascal in deze studie geen effect op de grootte van de associatie; het leek het risico op COVID niet te reduceren. Deze groep zwangeren moet daarom extra goed beschermd worden tegen besmetting.
FV

Restrictief versus liberaal vullingsbeleid bij een milde fluxus postpartum

Fluxus postpartum is nog altijd een klinisch relevant probleem, met een stijgende incidentie in Nederland van 4,1 procent in 2000 naar 6,4 procent in 2013.[7] Hoewel er in andere vakgebieden (beperkte) evidence based vullingsstrategieën ontwikkeld zijn bij het optreden van ruim bloedverlies is er nooit gedegen onderzoek verricht naar een optimaal vullingsbeleid bij een fluxus postpartum.[8] Zowel een restrictief als een liberaal vullingsbeleid heeft voor- en nadelen. Een ruim vullingsbeleid kan leiden tot acidose, hypothermie en coagulopathie.[9] Een restrictief beleid kan leiden_ENREF_6 tot hypoperfusie.10,11 Een restrictief vullingsbeleid in andere vakgebieden liet minder bloedverlies en minder transfusiebehoefte zien.[9,12-15] Het Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG) en daarmee ook de Managing Obstric Emergencies and Trauma (MOET) manual en cursus adviseren twee keer zoveel terug te vullen als het verloren bloedvolume en een snelle infusie van 3,5 liter bij meer dan 1000 mL en klinische tekenen van shock.[16,17] De Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) adviseert in de huidige richtlijn uit 2018 niet meer terug te vullen dan de hoeveelheid die verloren is.18 Dit advies is gebaseerd op data uit andere vakgebieden. Echter zijn deze resultaten niet een op een te vertalen naar de zwangere vrouw vanwege unieke adaptieve processen in de zwangerschap.
Dit was de aanleiding voor de REFILL-studie. Deze open-label gerandomiseerde studie werd in vier ziekenhuizen in Nederland uitgevoerd van augustus 2014 tot september 2019. Patiënten werden gerandomiseerd op het moment dat er sprake was van 500 ml bloedverlies en nog geen zicht op het stoppen van het bloedverlies, tussen een restrictief vullingsbeleid met kristalloïden (0,75-1x teruggave van het bloedverlies) en een liberaal vullingsbeleid (1,5-2,0x teruggave van het bloedverlies). De primaire uitkomstmaat was progressie naar meer dan 1000 mL bloedverlies. Er zijn 119 patiënten geanalyseerd in de liberale groep en 130 in de restrictieve groep. In de liberale groep had 61/119 (51,3%) meer dan 1000 mL bloedverlies; in de restrictieve groep had 52/130 (39,2%) patiënten meer dan 1000 mL bloedverlies (verschil -12,0% [95%-CI -24,3 % tot 0,3%], p=0,057). Het totale bloedverlies in beide groepen verschilde niet: liberale arm 1242 mL (SD 621 mL), restrictieve arm 1182 mL (SD 761 mL), (p=0,5). Er was geen verschil in uitkomsten van hemostatische parameters en geen verschil in bloedtransfusiebehoefte of adverse events (>4 packed cells, embolisatie, hysterectomie en IC-opname). Een restrictief vullingsbeleid is niet significant bewezen beter dan een liberaal vullingsbeleid (p=0,057). Echter, een restrictief vullingsbeleid zorgt ook niet voor meer transfusie behoefte, veranderingen in hemostatische parameters of een toename in adverse events, en kan daarom als een veilige behandelingsoptie gekozen worden bij een milde fluxus postpartum. Deze studie kan de basis vormen voor nieuwe RCT's om meer evidence based te kunnen werken bij een fluxus postpartum.
Pim Schol

Referenties

Zie website NTOG