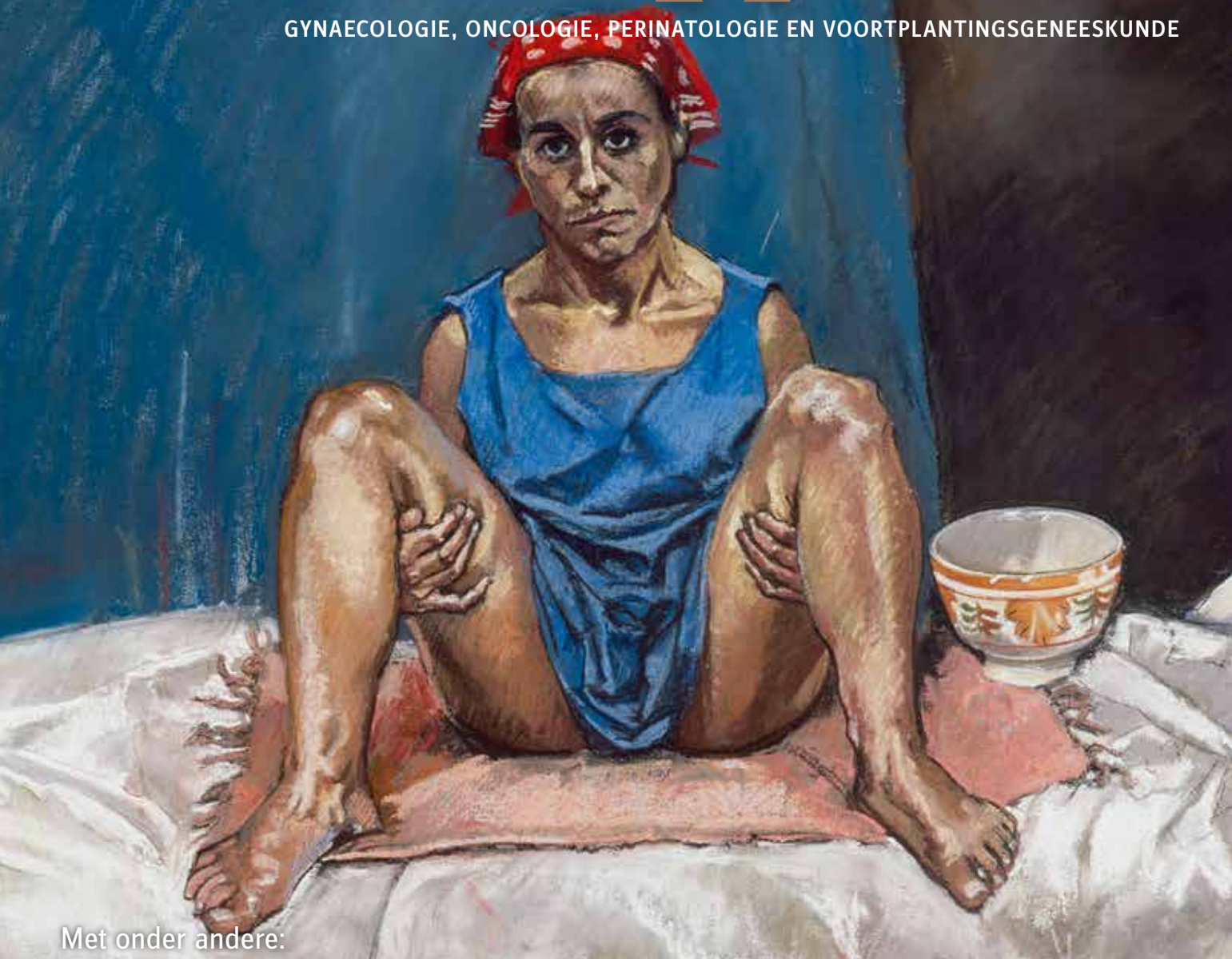


NVOG 135 jaar!

ntog 2022

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE



Met onder andere:

ESHRE-aanbevelingen voor de terminologie // Tijdig herkennen van een neonatale subgaleale bloeding is van levensbelang // Prenatale screening op cytomegalovirus: tijd voor herevaluatie?



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

PostNL - Port betaald

Retouradres Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen



ANTICONCEPTIE ZONDER COMPROMISSEN

1^{STE} ORALE ANTICONCEPTIE MET ESTETROL



drovelis®

drosprenon 3 mg + estetrol 14,2 mg



Beschikbaar in 1x(24+4),
3x(24+4) en 6x(24+4) verpakkingen



Voor meer informatie
over onze producten



GEDEON RICHTER

10 years in Benelux

Colofon

REDACTIE

J.W.M. Aarts, hoofdredacteur (j.w.m.aarts@amsterdamumc.nl)
 W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 S.M. Mourad, voorzitter deelredactie gynaecologie
 S.J. Tanahatoe, voorzitter deelredactie vpg
 F. Vernooij, rubrieksredacteur Ob Gyn
 R. van de Laar, rubrieksredacteur Ob Gyn
 J. Nieuwstad, namens VAGO
 N.E. Simons, rubrieksredacteur UNO
 M.A. Lugthart, rubrieksredacteur UNO
 A.A. de Ruijth, rubrieksredacteur Richtlijn in perspectief
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur Richtlijn in perspectief
 J. Lind, rubrieksredacteur Gynfeud
 M.J. Janssen, illustrator
 A.C.M. Louwes, communicatieadviseur NVOG

LEDEN DEELREDACTIES

N.O. Alers, aios perinatologie
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 F. Hinten, aios gynaecologische oncologie
 C.H.J.R. Jansen, aios gynaecologie
 R.L.M. Kurstjens, aios voortplantingsgeneeskundige
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskundige
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskundige
 A.M. van Oers-Zandvliet, aios voortplantingsgeneeskundige
 B.B. van Rijn, perinatoloog
 W.A. Spaans, (uro)gynaecoloog

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 € 210,-. Studenten € 92,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 92,00. Buitenland € 315,-. Studenten buitenland € 156,-.
 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.135#3 verschijnt 16 april 2022.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Paula Rego, *Untitled no 1* (1998)

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Drovelis*
 Cobradagen
 Gedeon Richter | *Levosert*
 Gedeon Richter | *Ryeqo*
 Norgine | *Angusta*
 Besins Healthcare | *Oestrogel*

ISSN 0921-4011

Inhoud

- Editorial**
- 64 **Anton**
 dr. Annemijn Aarts
- Bestuur NVOG**
- 65 **Spermadonoren**
 dr. Bart Hellebrekers, prof. dr. Annemiek Nap
- Kort Nieuws**
- 66 **Lustrumsportmiddag: Gynaegames 20 mei | Heb jij de Loopbaanmonitor al ingevuld? | Oproep projectleden Ontwikkeling Toetsmatrijs Voortgangstoets | Uitnodiging aanleveren vragen voor de Vraag van Vandaag | NVOG-activiteiten-agenda | Internationaal symposium over Kanker in de zwangerschap | Rebecca Gomperts ontvangt de Aletta Jacobsprijs | Tweejaarsregel bij herregistratie vervalt volledig | Verbetersignalement Urineweginfecties Zinnige Zorg ZIN-NVOG | De HPV-vaccinatie tegen kanker moet beter | NTOG Kunstsalon | Gynfeud 11 | O wee**
- Commentaar**
- 69 **'PMS is een aangeleerde ziekte'**
 dr. C.N.M. Renckens
- Column themajaar**
- 71 **Bewegen op recept voor zwangere vrouwen**
 dr. Simone Goossens
- Actueel**
- 72 **Nieuwe bijscholingsronde counseling prenatale screening: meer keuzevrijheid**
 dr. J.T. Gitsels, dr. C.J. Bax, dr. N. Crombag, dr. L. Martin
- In memoriam**
- 74 **Professor dr. Ellen Laan**
- Concreto**
- 76 **VAGO-enquête 'Bevlogen zijn, bevlogen blijven'**
 dr. F. A. Eggink, drs. E. S. Habets, dr. E.M. Sandberg
- Gynae Goes Green**
- 80 **Duurzaamheid: nu of nooit!**
 dr. W.J.K. Hehenkamp, drs. T. Steenstra Toussaint, drs. M.M. van den Tweel *et al.*
- Commissie gynaecologie en recht**
- 82 **Melding aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en/of perinatale audit?**
 prof. dr. J.J.H.M. Erwich
- Oorspronkelijke artikelen**
- 86 **ESHRE-aanbevelingen voor de terminologie**
 dr. W.M. Ankum
- 100 **Effectiviteit echoscopisch screeningsonderzoek in een laagrisicopopulatie in eerstelijns echocentra**
 dr. A. Alaya, dr. W. van Wijngaarden
- 105 **Tijdig herkennen van een neonatale subgaleale bloeding is van levensbelang**
 drs. C.W. van der Zee, dr. M.B. van Ravenhorst, prof. dr. F.B. Plötz
- 109 **Prenatale screening op cytomegalovirus: tijd voor herevaluatie?**
 dr. A. Reuss, drs. K.R.M. van der Meij, dr. A.C.T.M. Vossen
- Column**
- 114 **Grenzeloos**
 dr. Jeroen van Dillen
- Hora Est**
- 115 **Ovarian cancer cachexia, a focus on body composition**
 Jorne Ubachs
- Boekbespreking**
- 116 **Over communicatie, cultuur en peer-support**
 Ank Louwes
Is het B1?
- Pico bello**
- 117 **Gebruik van uterusmanipulator met intra-uteriene tip bij klinisch laagstadium endometriumcarcinoom: handig, maar ook verstandig?**
 dr. G.A. Zoet, dr. C.G. Gerestein, prof. dr. S. Veersema
- UNO**
- 122 **Streven naar perfectie rondom de conceptie**
 Noor Simons, Malou Lugthart
- OB GYN**
- 126 **Screening met simpele VAS-schaal voor betere identificatie van beval-angstige vrouwen | Overlevingskansen na laparoscopie versus laparotomie in vroeg stadium endometriumcarcinoom | Vaker chirurgie bij reci-dief ovariumcarcinoom?**
 dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*
- 127 **Antwoorden Gynfeud 11**



Anton

dr. Annemijn Aarts *hoofdredacteur*

Een paar weken terug raasde storm Eunice nog over Nederland, waar corona meer een straf windje lijkt te zijn geworden. Terwijl Nederland de takken raapt en de schade van Eunice opneemt, voltrekt zich een veel groter drama in het oosten van Europa.

Op het moment van schrijven verschijnen er beelden van een 60 kilometer lang konvooi van Russische voertuigen in de buurt van Kiev en beelden van gebombardeerde straten op de stad Charkov en Marioepol. Onder het mom van een 'vredesmissie' met een zogenaamd op historie gebaseerd excuus vond Poetin het nu tijd om Oekraïne binnen te vallen. Het contrast tussen de twee presidenten kan niet groter: Poetin, een oud-KGB'er met een onstopbare drang naar macht. En Zelensky, een oud-komiek die eerst in een televisieserie een president speelde, en het toen echt werd. Hij heeft al meerdere aanslagen overleefd en daagt Poetin uit met vlammende uitspraken. Hij gelooft in een wereld waar ruimte is voor iedereen. En dat is best wel inspirerend in een tijd waarin het individualisme soms zegeviert. Misschien dat zijn betogen ook een rol spelen in het feit dat de Oekraïners zich niet zo gemakkelijk gewonnen geven en dat dat 60 kilometer lange konvooi maar vooralsnog heel langzaam Kiev bereikt.

Het heeft misschien maar weinig met ons vak als gynaecoloog te maken, maar deze berichten raken me. En het is waarschijnlijk een onderwerp dat bij velen van ons wel dagelijks op de werkvloer wordt besproken.

Bijna een miljoen mensen zijn het land al uit gevlucht; er worden pogingen gedaan om 'humanitaire corridors' op te zetten om nog meer mensen te evacueren uit de meest bedreigde gebieden, en 'jonge' mannen tot 50 jaar moeten beschikbaar blijven voor het

leger. Toen ik dat bericht las, gingen mijn gedachten naar Anton. Tijdens mijn opleiding deed ik in 2013 namelijk mee aan de jaarlijkse ENTOG exchange. Slowakije was het gastland. ENTOG is een Europees netwerk voor aios gynaecologie en verloskunde. Ik was ingedeeld in het ziekenhuis in Trstena - een heel klein stadje 4 uur ten noorden van Bratislava. Mijn metgezellen daar waren Petra, een lokale aios, en Anton. Anton was een aios gynaecologie uit Oekraïne. Een jongen die alle mogelijkheden opzocht om buiten Oekraïne ervaring op te doen en mij de hemd van het lijf vroeg over de Nederlandse verloskunde en gynaecologie. Met beiden heb ik nog weleens contact in de vorm van een kerstgroet of een verdwaalde gynaecologierelateerde vraag. Toen de Russen Oekraïne binnen stampten, stuurde ik Anton een bericht; 'Are you okay?' Hij antwoordde dat hij net sinds vorig jaar was gaan werken in een ziekenhuis in Slowakije, net over de grens. Met hem gaat het op zich dus wel goed, maar zijn familie woont in de buurt van Kiev. Ze zijn veilig, maar hij maakt zich logischerwijs erge zorgen. Ik vroeg naar de situatie in de ziekenhuizen in Oekraïne. De gynaecologie afdeling van een ziekenhuis waar hij ooit had gewerkt had de kraam- en neonatologie afdeling verplaatst naar schuilkelders. En zo verschijnen er in de media steeds meer berichten dat er in de ziekenhuizen hulp nodig is, want er dreigen tekorten van medicijnen en andere medische hulpmiddelen. Ook in de grensgebieden wordt er gevraagd om hulp vanwege de toestroom van met name ouderen, vrouwen, kinderen en zwangeren uit Oekraïne. In landen zoals Moldavië is vanwege de braindrain voor de 1,5 miljoen eigen inwoners al een tekort aan artsen; laat staan voor deze vluchtelingen.

Nederlanders zijn creatief en dus groeien de initiatieven om te helpen als paddenstoelen uit de grond. Zo zetten

verschillende ziekenhuizen zendingen met medische hulpmiddelen op; maar kun je ook aansluiten bij een stichting als www.artsenhulpvooroeukraine.nl of Platform Nederland-Oekraïne om medicijnen (zoals pijnstillers) en bijvoorbeeld chirurgische instrumenten die kant op te sturen. INTERSOS, gelieerd aan Stichting Vluchteling, is bezig in de grenslanden mobiele medical units op te zetten en is op zoek naar Nederlandse artsen om daar te komen helpen. Er is voornamelijk behoefte aan huisartsen, kinderartsen, gynaecologen en ouderenspecialisten. De besloten online community In Partu heeft het initiatief genomen om zwangeren in schuilkelders te helpen door hen in contact te brengen met Nederlandse verloskundigen. Zwangeren kunnen op dit digitale platform vragen stellen of contact leggen voor een (video)gesprek.

Anton zegt dat de Oekraïners geraakt zijn door de compassie vanuit de rest van de wereld. Mensen bieden slaapplekken aan in hun huis aan vluchtelingen, er wordt gestort op Giro 555 en de Groningers bieden zelfs aan om de gaskraan daar weer open te draaien om daarmee Russisch gas uit te bannen. Voor het eerst in twee jaar gaat in Nederland het dagelijkse gesprek niet meer over corona.

Spermadonoren

dr. Bart Hellebrekers NVOG-bestuur

prof. dr. Annemiek Nap voorzitter pijler VPG



Afgelopen maand kwam het bericht naar buiten dat twee gynaecologen in de jaren zeventig/tachtig van de vorige eeuw hun eigen sperma hebben gebruikt bij KID. Ook wij als bestuur en pijler VPG zijn geschrokken van deze praktijken en hebben in het 'Standpunt NVOG inzake spermadonoren'¹ en in de media² aangegeven dat we deze werkwijze ten zeerste afkeuren.

Naast een gevoel van afkeuring rees ook de vraag: 'Hoe kon men zo te werk gaan?' Oud-gynaecoloog Maarten Kloosterman schetste hierover een beeld in Medisch Contact.³ 'Er werd toen in tegenstelling tot nu met vers zaad gewerkt, waarbij de anonimiteit van de donor goed moest worden beschermd. En als de omgeving wist dat de man uit een echtpaar onvruchtbaar was, kwam een stel niet meer in aanmerking voor donorinseminatie. Dan was het risico te groot dat het ooit uit zou komen.' Dat idee werd volgens Kloosterman breed gedeeld onder gynaecologen. Richtlijnen waren er niet en iedere arts deed de administratie op z'n eigen wijze. Omdat er al jaren veel meer oog voor de donorkinderen is, mogen spermadonoren sinds 2004 niet meer anoniem doneren. Ook heeft de SIG Gameetdonatie samen met betrokkenen uit het veld vastgelegd aan welke eisen klinieken zich moeten houden. Deze documenten zijn door de NVOG-leden geaccordeerd. Rond de berichtgeving van Jos Beek meldde familierechercheur Els Leijts in podcast *De Dag* dat dit volgens haar nog maar het topje van de ijsberg is. Reijts helpt donorkinderen hun biologische vaders te vinden en weet naar eigen zeggen van in totaal acht zaken waarin een arts zijn eigen sperma gebruikte voor inseminaties.⁴ Deze uitspraak was voor ons aanleiding contact met haar op te nemen om te achterhalen wat haar verwachtingen in deze zaken zijn en hoe wij hierop zouden kunnen acteren. Onder meer naar aan-

leiding hiervan en de diverse andere berichtgevingen in de media hebben wij het initiatief genomen tot een gesprek met alle betrokken partijen, te weten Stichting Donorkind, Fiom, Landelijk informatiepunt donorconceptie (Lidc), ministerie VWS, IGJ, Stichting donorgegevens kunstmatige bevruchting (Sdkb), de onderzoekscommissie en de NVZ, over hoe wij samen de stappen kunnen zetten die voor de donorkinderen en wensouders het beste zijn. In dit overleg zijn de volgende afspraken gemaakt:

- Het belang van de donorkinderen staat voorop.
- We willen komen tot een gezamenlijk loket voor donorkinderen, (wens-) ouders en donoren. Het Lidc kan hierin centraal staan, met op verschillende websites dezelfde basisinformatie, toegespitst op de organisatie, zoals ziekenhuizen.
- We willen komen tot een onderzoek door een onafhankelijke commissie. In het gesprek werd ook een blik op de toekomst geworpen, met specifiek aandacht voor het gebruik van sperma van anonieme donoren door buitenlandse spermabanken. De NVOG onderkent het probleem van een lange wachtlijst bij Nederlandse spermabanken vanwege een gebrek aan Nederlandse donoren, maar adviseert terughoudend te zijn bij het gebruik van buitenlandse donoren, zoals verwoord in het NVOG-standpunt 'Niet meewerken aan vruchtbaarheidsbehandelingen waarbij gebruik gemaakt wordt van eicellen, sperma of embryo's van anonieme donoren'.⁵ Om in de toekomst problemen voor donorkinderen rond hun afstamming te voorkomen, is VWS en IGJ gevraagd de wet- en regelgeving rond buitenlandse donorbanken serieus te handhaven met daarbij ook aandacht voor het gebruik van anonieme donoren in de privésfeer en Europese regelgeving over dit onderwerp. Daarnaast blijven we alle anonieme donoren uit die tijd oproepen zich bij het FIOM te melden ([\[fiom.nl/afstammingsvragen/donorconceptie/praktische-informatie-over-fiom-kid-dna-databank\]\(https://fiom.nl/afstammingsvragen/donorconceptie/praktische-informatie-over-fiom-kid-dna-databank\)\). Op die manier kunnen donorkinderen geholpen worden om erachter te komen wie hun biologische vader is.](https://

</div>
<div data-bbox=)

Heb je naar aanleiding van deze zaak vragen of wil je met één van ons van gedachten wisselen, mail dan naar Bart Hellebrekers (b.hellebrekers@hagaziekenhuis.nl), Annemiek Nap (Annemiek.Nap@radboudumc.nl) of Monique Mochtar (voorzitter SIG gameetdonatie, m.h.mochtar@amsterdamumc.nl). We nemen zo snel mogelijk contact met je op.

Referenties

1. Standpunt NVOG inzake spermadonoren, <https://www.nvog.nl/actueel/standpunt-nvog-inzake-spermadonoren/>.
2. Nieuwsuur: 'Nieuwe zaak spermadocter is topje van de ijsberg, groot onderzoek nodig', <https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2415482-nieuwe-zaak-spermadocter-is-topje-van-de-ijsberg-groot-onderzoek-nodig>; Noordhollands Dagblad: Donorzaaddrama met droevig domino-effect, https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2022/02/2022-02-03-NHD_Donorzaakdrama-met-droevig-domino-effect.pdf; BNR Nieuwsradio: In de middag over spermadonoren, <https://www.bnr.nl/player/audio/10216778/10467055>; RTL Nieuws: Weer een spermasjoemelaar betrapt: kan arts ook nu nog eigen zaad gebruiken?, <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/nederland/artikel/5286694/arts-eigen-sperma-ivf-kunstmatige-inseminatie-gynaecoloog>.
3. Medisch Contact: Donorzaad van gynaecologen topje van de ijsberg, <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/donorzaad-van-gynaecologen-topje-van-de-ijsberg.htm>.
4. Podcast De Dag: 'Nog veel meer sjoemelende zaad-artsen', <https://www.nporadio1.nl/podcasts/de-dag/65503/1027-nog-veel-meer-sjoemelende-zaad-artsen>.
5. NVOG-standpunt 'Niet meewerken aan vruchtbaarheidsbehandelingen waarbij gebruik gemaakt wordt van eicellen, sperma of embryo's van anonieme donoren', <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2020/06/NVOG-standpunt-Niet-meewerken-aan- vruchtbaarheidsbehandelingen-waarin-gebruikgemaakt-wordt-van-eicellen-sperma-of-embryos-van-anonieme-donoren.pdf>.

Lustrumsportmiddag: Gynaegames 20 mei

Vertegenwoordig in een sportief team jouw regio bij verschillende sportieve battles in Zeist! Denk hierbij aan hockey, voetbal, basketbal en apenkooi. Jouw team wordt gevormd aan de hand van jouw regio. Gynaecologen en aios uit heel Nederland zijn van harte welkom!

Op 20 mei 2022 klinkt om 14.00 uur het eerste fluitsignaal, waarna een spannende sportmiddag volgt. De dag wordt met een borrel, barbecue en een spetterend feest afgesloten. Inschrijven kan zeer binnenkort op de NVOG-lustrumpagina.

Heb jij de Loopbaanmonitor al ingevuld?

Een kwartier van jouw tijd helpt ons om de wensen en knelpunten in de loopbaanontwikkeling van (toekomstig) medisch specialisten in kaart te brengen, van opleiding tot pensioen. Invullen van de Loopbaanmonitor Medisch Specialisten 2022 wordt voor zowel aios als medisch specialisten ten eerste aanbevolen en kan nog tot en met 18 maart 2022. Om voor ons specialisme een subanalyse te ontvangen, is het heel belangrijk dat zoveel mogelijk aios en gynaecologen de vragenlijst invullen. Op dit moment hebben we hiervoor nog te weinig respondenten!

Oproep projectleden Ontwikkeling Toetsmatrijs Voortgangstoets

Ben jij een aios of gynaecoloog met een hart voor onderwijs en lijkt het jou leuk om onderdeel te zijn van het scheppen van een basis voor de jaarlijkse Voortgangstoets (VGT), dan is dit project wat voor jou. In 2021 is de VGT voor het eerst gemaakt en afgenomen in de Remindo toetsomgeving. Dit jaar willen we een verdere kwaliteitsslag maken door een toetsmatrijs te ontwikkelen die passend is bij LOGO. We beogen met de toetsmatrijs een gewogen verdeling van vragen over de EPA's van LOGO en zullen passende leerdoelen voor de VGT met elkaar for-

muleren. Het project start eind mei en loopt door tot december/januari. Er zullen frequente, relatief korte online overleggen ingepland worden in die periode om een goede voortgang te borgen (eens in de 2 à 3 weken maximaal een uur, bij voorkeur aan het einde van de dag). Ben je geïnteresseerd, meld je dan bij: carolienkanne@nvog.nl.

Uitnodiging aanleveren vragen voor de Vraag van Vandaag

Het Kennisspel bevat een diversiteit aan vragen over richtlijnen voor de gynaecologie en obstetrie. Nieuwe vragen zijn altijd van harte welkom! We nodigen je uit om één of meer vragen te bedenken en met ons te delen. De projectgroep zal de vraag bekijken en bij geschiktheid na validatie opnemen in het kennisspel. Op de website van NVOG vind je hoe je de vragen kunt aanleveren (format) en tips voor het maken van een leuke én kwalitatief goede vraag. Vragen kunnen het hele jaar verstuurd worden naar carolienkanne@nvog.nl.

NVOG-activiteiten-agenda

- 8 april Webinar Sollicitatieprocedure voor de opleiding, right person for the right job
 - 11 mei BBC Kwartaalbijeenkomst
 - 20 mei GynaeGames & Feest!
 - 1 juni Themamiddag NVOG 4 Lifestyle en ALV
 - 17 juni Webinar Regionaal visiteren, ervaringen tot nu, lessons learned
 - 17 september Grote Lustrumdag met dagprogramma & diner met cabaret. Locatie: Scheepvaartmuseum Amsterdam
 - 7 oktober VGT
 - 16-18 november 59e Gynaecongres
 - 8-9 december 40e Landelijke Opleidingsdagen
- Zie voor meer informatie de NVOG-activiteitenagenda op het besloten ledenportaal.

Internationaal symposium over Kanker in de zwangerschap

Ter gelegenheid van het tienjarig bestaan van de Adviesgroep Kanker in de Zwangerschap (AKZ) vindt in samenwerking met het INCIP op 21 en 22 april 2022 in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis het internationaal sympo-

Owee

SABAR communicatie

Een collega uit de eerste lijn wenst een spiraal. Zij heeft het spiraaltje zelf al van de apotheek gehaald. De vraag waar het device 'in moet' is aanleiding tot dit misverstand via de App.

Mieke Kerkhof *gynaecoloog*



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

sium Kanker in de zwangerschap plaats.

In het programma wordt aandacht besteed aan:

- inzicht in de werkwijze van de AKZ, met ervaringen van patiënten & artsen,
- nieuwe opties voor kankerbehandeling tijdens: zwangerschap: bijv. protontherapie en immunotherapie,
- laatste kennis op het gebied van zorg voor zwangere vrouwen met kanker en de opvolging van hun kinderen.

Aanmelden kan via:

www.surveymonkey.com/r/cipsymposium.

Rebecca Gomperts ontvangt de Aletta Jacobsprijs

De Aletta Jacobsprijs 2022 van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) is toegekend aan Rebecca Gomperts.

Via organisaties als Women on Waves, Women on Web en Aid Access strijdt ze voor abortusrechten en heeft ze dat recht in verschillende landen hoog op de politieke agenda weten te zetten. Gomperts stond in 2020 op de lijst met honderd invloedrijkste mensen van het Amerikaanse opinieblad *Times*.

De Aletta Jacobsprijs gaat om de twee jaar naar een vrouw die zich nationaal of internationaal verdienstelijk heeft gemaakt voor emancipatie. De prijs is op dinsdag 8 maart, Internationale Vrouwendag, uitgereikt door de rector magnificus van de RUG, prof. dr. Cisca Wijmenga.

Tweejaarsregel bij herregistratie vervalt volledig

Minister Ernst Kuipers van VWS heeft aangekondigd dat per 1 januari 2023 de zogenaamde tweejaarsregel bij herregistratie wordt afgeschaft. Deze tweejaarsregel houdt in dat de gewerkte uren voorafgaand aan een werkonderbreking van meer dan twee aaneengesloten jaren, niet meetellen bij herregistratie als arts in het BIG-register. HABZ, het actiecomité Herregistratie Artsen bij Ziekte, vroeg al langer aandacht voor de beperkingen van de tweejaarsregel.



©marcjanssen.com

De KNMG heeft dat verzoek - samen met andere beroepsorganisaties - ook gesteund omdat artsen en andere beroepsbeoefenaren hierdoor onnodig in de knel kwamen.

Verbetersignalement Urineweginfecties Zinnige Zorg ZIN-NVOG

Als onderdeel van het programma Zinnige Zorg heeft Zorginstituut

Nederland (ZIN) het zorgtraject bij urineweginfecties doorgelicht. Er zijn een aantal verbeterpunten uitgekomen, onder andere voor de zorg voor zwangere vrouwen met een urineweginfectie.

ZIN heeft de NVOG opgeroepen om de komende jaren deze verbeterpunten te implementeren. Voor de implementatiefase is het van belang om te inventariseren hoe de huidige zorg is en om te kijken op welke vlakken verbetering

Gynfeud 11

1. Wat is een heterosoom?

- a. Een bepaalde gender uitingsvorm vallend onder de paraplu van LHBTI
- b. Een individu met verschillende allelen ten opzichte van een bepaald kenmerk
- c. Een allosoom
- d. Een atypisch groeipatroon van cellen

2. Wat is een cisgender persoon?

1. Een persoon die zich kan identificeren met het geslacht dat bij de geboorte geregistreerd is
2. Term voor de seksuele oriëntatie van mannen en vrouwen, gericht op partners van het andere geslacht, sekse, gender
3. Is eigenlijk hetzelfde als heteronormatief
4. Is het tegenovergestelde van een transgender



De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 123.

dr. J. Lind

NTOG Kunstsalon

Fietsend over de Biltstraat passeer ik het Vrelinghuis. In de vroege ochtend hebben zich al een aantal mensen op de stoep verzameld. Ze wiebelen om warm te blijven, het doek met de tekst 'Elk leven is beschermwaardig' wiebelt met ze mee. Anti-abortus, zoveel is duidelijk.

Toch staat die tekst als een huis. Elk leven is beschermwaardig, óók het leven van vrouwen die onbedoeld zwanger zijn. Een uitgangspunt dat Paula Rego ertoe heeft aangezet de serie 'Abortion' te maken. Ik ben onderweg naar een overzichtstentoonstelling over deze fascinerende Portugese kunstenaar.

Wanneer er in 1998 een referendum wordt gehouden in Portugal over het legaliseren van abortus is de opkomst zo laag dat het referendum mislukt. Abortus blijft illegaal. Dit tot grote weerzin van Paula Rego en ze besluit via haar kunst haar stem te laten horen. Ze maakt een serie pasteltekeningen waarin ze vrouwen toont die een abortus ondergaan. Geen zielige hoopjes ellende, geen vrouwen die aan de afgrond staan maar krachtige vrouwen die vol overtuiging het heft in eigen handen nemen. Autonome vrouwen, het wordt ze niet aangedaan, ze doen het zelf. Het zijn allemaal verschillende soorten vrouwen, van dame tot schoolmeisje. Letterlijke verbeelding van een abortus is het niet. Als het werk bloederig en plastisch zou zijn, zouden mensen direct weggijken. En dat wilde ze nou juist niet! Het doel van kunst, en zeker in dit geval, is immers om mensen te laten kijken. Door de houdingen van de vrouwen, de gezichtsuitdrukkingen en door enkele attributen wordt een illegale abortus onmiskenbaar gesuggereerd. De werken maakte ze bewust in pastel, zodat de serie makkelijk vervoerd kon worden. De 'abortion series' werd door het hele land getoond en kreeg veel aandacht. Zo gaf Paula Rego abortus een gezicht en gaf ze aanzet tot een publieke dialoog.

In 2007 werd er opnieuw een referendum gehouden voor de decriminalisatie van vrijwillige abortus tot de 10^{de} week. Een meerderheid stemde voor en de wet werd aangepast. Het verhaal dat Paula Rego vertelt met haar werken, hoe vrouwen daadkracht plaatsen boven lijdende acceptatie van een onbedoelde zwangerschap, heeft hier zonder twijfel aan bijgedragen. Op een ongekende manier gebruikte ze haar schilderkunst als instrument voor politiek verzet. Paula Rego is tot en met 20 maart te zien in het Kunstmuseum Den Haag. Laat u inspireren door deze uitzonderlijke verhalenverteller. Het debat rond abortus is nog altijd actueel, ook in Nederland. De bedenktijd, de abortuspil en de termijngrens zijn nog dagelijks onderwerp van discussie. Wellicht is het tijd voor een Nederlandse Paula Rego om een kwast ter hand te nemen.



Daphne Voormolen, arts foetale geneeskunde WKZ

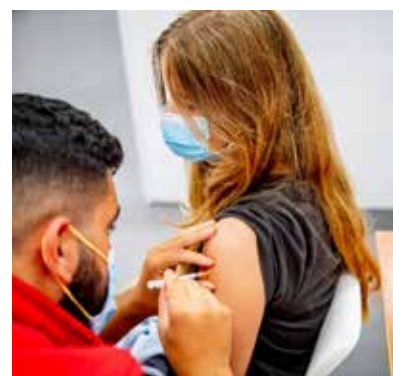
mogelijk en noodzakelijk is. Voor deze inventarisatie ontvangt Brenda Kazemier, aios gynaecologie AUMC en Flevoziekenhuis, graag van elk ziekenhuis het lokale protocol met betrekking tot urineweginfectie in de zwangerschap. Indien er geen lokaal protocol beschikbaar is, ziet ze dat ook graag. Je kunt jouw reactie mailen naar:

b.m.kazemier@amsterdamumc.nl.

Wij houden iedereen de komende jaren op de hoogte met betrekking tot de uitkomsten en mogelijke verbeteringen die wij als zorgverleners kunnen doorvoeren. Heb je interesse om hierover mee te denken, mail dat dan ook.

De HPV-vaccinatie tegen kanker moet beter

Eén op de twintig van alle kankergevallen ter wereld wordt veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HPV). Ondertussen blijft de vaccinatiegraad steken op 63 procent. De Taskforce Nederland HPV Kankervrij vroeg op de HPV awareness day op 4 maart hier aandacht voor. Trekkers van deze taskforce zijn gynaecologisch oncoloog dr. Heleen van Beekhuizen en patholoog prof. dr Folkert van Kemenade. Ook de vaccinatiegraad in Nederland moet beter, die ligt precies op het wereldwijde gemiddelde van



63%. In 2022 en 2023 krijgen alle 12- tot 18-jarigen die nog niet gevaccineerd zijn, een oproep alsnog zich te laten vaccineren.

Commentaar 'PMS is een aangeleerde ziekte'

dr. C.N.M. Renckens *vrouwenarts n.p.*

Anouk de Wit c.s. beschrijven in het NTOG#6 van september 2021 in rubriek OB Gyn de effecten van pilgebruik op PMS en pleiten, gezien hun tegenstrijdige en weinig positieve bevindingen, voor meer onderzoek.

Gezien het ontbreken van anatomische of biochemische afwijkingen bij de zogenoemde PMS-lijdsters betwijfelen echter veel artsen of we hier wel te maken hebben met een echte ziekte, dit te meer omdat de aangedragen verklaring van de pathofysiologie bij PMS totale abracadabra is. Men veronderstelt, aldus De Wit c.s., dat er sprake is van 'een verhoogde gevoeligheid voor natuurlijke schommelingen in progesteron'. Tja. In plaats van handhaving van PMS in richtlijnen en declaratiesystematiek is het beter deze aandoening te beschouwen als een 'functional somatic syndrome'.¹ Het voornaamste kenmerk van dergelijke syndromen is de grote discrepantie tussen de hevigheid van de subjectieve klachten en het ontbreken van objectieve afwijkingen. Andere voorbeelden dan PMS zijn in dit verband ME/CVS, chronische Lyme,

chronische whiplash, fibromyalgie en wellicht straks ook de long covid. Medische c.q. medicamenteuze behandeling van deze syndromen is tot mislukken gedoemd en alleen met cognitieve therapie is soms succes te boeken.

Het PMS dateert van 1931 en is sindsdien omstreten gebleven. De pathogenese blijft onbekend en een effectieve behandeling is nog niet gevonden. In de PMS-richtlijn van de NVOG wordt een scala aan behandelmogelijkheden genoemd, die zelfs zo ver kan gaan dat vrouwen met 'therapieresistente PMS' eventueel gecastreerd zouden kunnen worden.² Deze richtlijn dateert al van 2011 en de NHG-richtlijn verwijst er klakkeloos naar. Herziening ervan is dringend geboden, want een baanbrekend onderzoek dat definitief afrekende met de diagnose 'PMS' werd in 2012 gepubliceerd.³ Bij een groot Canadees onderzoek werd vastgesteld dat depressieve gevoelens (de hoofdklacht van 'PMS'), in alle fasen van de menstruatocyclus kunnen voorkomen en dat de late luteale fase helemaal geen voorkeursperiode is van depressiviteit. Na de verschijning van dit elegante onder-

zoek stelde Gillian Einstein, een van de onderzoeksters dat men dus geen aanwijzingen had kunnen vinden voor het bestaan van PMS. Er lijkt sprake te zijn van een mythe, doorgegeven van moeder op dochter: *'Before women even get their first period, they have heard about PMS. The notion is so ingrained in our culture that some of these studies are actually biased because women know the study is about PMS.'* Ware woorden: de richtlijn kan van tafel en het wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en behandeling van PMS kan worden gestaakt.

Referenties

1. Barsky A.J. en Borus J.F. 'Functional somatic syndromes', *Ann Intern. Med.* (130) 1999, 910-921.
2. W.H.Cronje, A.Vashisht and J.W.W.Studd. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Human Reproduction* Vol.19, No.9 pp. 2152-2155, 2004.
3. Romans S, Clarkson R, Einstein G, Petrovic M, Stewart D. Mood and the menstrual cycle: a review of prospective data studies. *Gend Med.* 2012;9:361-384.

Naschrift van de auteurs

drs. J.R. Dijkstra *gynaecoloog, FECSM, Isala Zwolle, Voorzitter Werkgroep Psychosomatische Obstetrie en Gynaecologie*

dr. M.A.C. Versluis *gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen*

drs. S.M. Labots-Vogelansang *huisarts n.p.*

Alle drie leden van de nieuwe richtlijncommissie PMS

We waarderen het initiatief van oud-collega Renckens om het onderwerp PMS opnieuw onder de aandacht te brengen. Wij delen echter niet zijn oproep om de richtlijn te verwerpen en onderzoek naar PMS te staken. De kern van Renckens' argumenten berusten voornamelijk op een Canadees literatuuronderzoek uit 2012. In de repliek op de destijds gevoerde polemiek uit 2013 - (PMS; het bestaat

toch niet dat het niet bestaat; NTOG, 2013)⁴ in antwoord op zijn toenmalige en nu wederom herhaalde, bewering dat PMS uit het wetenschappelijk en medisch domein moet verdwijnen - werd dit artikel besproken en de conclusies ervan weerlegt. Dit sterk ideologisch gedreven artikel heeft sindsdien ook nergens ter wereld geleid tot een aanpassing van internationale en nationale richtlijnen (onder andere RCOG,

ACOG, ISPOG, NVOG), ook niet in Canada. De argumenten die door dr. Renckens worden aangevoerd zijn dus reeds geadresseerd. Het zou interessant zijn als dr. Renckens de argumenten uit de repliek van 2013 aanpakt. Daarbij zou het goed zijn om ook de literatuur van de het laatste decennium mee te nemen. Er zijn veel aandoeningen die we niet geheel begrijpen, maar waar patiënten

wel degelijk door beperkt worden. Een psychosomatische benadering meer gericht op begeleiding en minder op curatie is daarbij belangrijk. Het mooie van de psychosomatiek is dat het de vrouw in haar geheel bekijkt, waarbij er bij vele klachten somatische en psychische componenten een rol spelen. Dat deze factoren bij PMS beide vertegenwoordigd zijn is duidelijk. Dat benadrukt juist het belang om deze patiënten te horen en serieus te nemen. Om de mogelijkheden voor begeleiding en behandeling wetenschappelijk te onderzoeken, te evalueren en verwoorden in een gemeenschappelijke richtlijn voor de betrokken zorgverleners.

Dit jaar zullen er een aantal nieuwe modules verschijnen van de richtlijn PMS, niet met harde bewijzen over het wel of niet bestaan van de ziekte, maar wel met een onderbouwing hoe vrouwen met deze klachten het beste begeleid en geholpen kunnen worden. De modules zijn in nauwe samenwerking met de NHG geschreven, omdat klachten die passen bij PMS veel in de huisartspraktijk worden gezien.⁵ We nodigen dr. Renckes van harte uit om te reageren op deze nieuwe modules. Een citaat van Joost van den Vondel ten slotte. Hij bestreed als geen ander de onverdraagzaamheid. Vondel blijft daarmee een voorbeeld, ook voor de wetenschap; een advies van hem, meer

dan ooit relevant voor elke dokter: 'Wat men niet kan helen, moet men strelen'.

Referenties

- Schagen van Leeuwen JH, Janssen CAH, ter Haar JF, van der Wiel HBM, Rijksen I, van Barneveld TA, la Chapelle CF, Weijmar Schultz WCM, 2013. .PMS: het bestaat toch niet, dat het niet bestaat? Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie 2013; 126(1):11-12.
- Labots-Vogelans SM, Teunissen TAM, Krannenburg V, Lagro-Janssen ALM. Views of Dutch general practitioners about premenstrual symptoms: a qualitative interview study. Euro J Gen Pract. 2021;27:19-26.



COBRAdagen 2022

Congres voor gynaecologische chirurgie

**NIEUW!
NIEUW!
NIEUW!**

Géén online congres maar weer samenkomen! Helemaal **NIEUW! NIEUW! NIEUW!** en ook weer: spraakmakend, inspirerend en vernieuwend!

Actuele deelnemerslijst COBRAdagen 2022:

Anne-Lotte	✓
Bernd	✓
Fleur	✓
Huib	✓
Jan-Willem	✓
Justine	✓
Kirsten	✓
Lachmi	✓
Reshma	✓
Nikkie	✓
Jacques	✗
Wouter	✓
Yvonne	✓

**13/14/15 APRIL 2022
SCHRIJF JE NU IN!
WWW.COBRADAGEN.NL**

✓ *Leuk dat je komt, Kirsten!*



Bewegen op recept voor zwangere vrouwen

dr. Simone Goossens *gynaecoloog, Máxima MC en lid projectgroep NVOG4Lifestyle*

Wie spreekt er met patiënten over bewegen in de zwangerschap? Vraagt of ze voldoende bewegen en als er bewegingsarmoede is, wie motiveert ze om meer te doen? Als ik eerlijk ben, deed ik dat tot 2018 niet. Maar in dat jaar werd ik gevraagd een presentatie te houden over sport en zwangerschap. Vooraf leek het me best een uitdaging om de toegewezen tijd te vullen, maar dat bleek uiteindelijk geen enkel probleem. Sindsdien probeer ik mijn patiënten en collega's bewuster te maken van de mogelijke voordelen van bewegen.

Het belang van bewegen in de zwangerschap

Er zijn verschillende studies gedaan naar de effecten van lichaamsbeweging in de zwangerschap. Fysieke activiteit in de zwangerschap wordt geassocieerd met een vermindering van het risico op lage rugpijn, bekkenklachten, overmatige gewichtstoename zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, prenatale depressie en macrosomie zonder het risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, miskraam en perinatale sterfte te vergroten. De meeste studies beschrijven een effect als vrouwen minimaal 140 minuten per week matig-intensief bewegen.

Bewijslast en aanbevelingen

Samen komen deze studies uit op een matige bewijslast van een gunstig effect van fysieke activiteit op de gezondheidsuitkomsten van moeders en pasgeborenen. Dat is evenwel best hoog vergeleken met de bewijslast waarop we veel aanbevelingen doen in de huidige richtlijnen. Wanneer er een geneesmiddel beschikbaar zou zijn met deze gunstige effecten dat daarnaast zo'n gunstig bijwerkingenprofiel zou hebben, zou ik het zeker voorschrijven. Counseling over acetylsalicylzuur ter preventie van hypertensieve aandoeningen? Het benoemen van de potentieel gunstige

effecten van lichaamsbeweging hoort er mijn inziens zeker bij. Het wordt tijd om bewegen in de zwangerschap wat meer te promoten. Maar hoe gaan we dat doen en wat is er al beschikbaar?

Welke adviezen geven we in Nederland?

De KNOV geeft over sporten en zwangerschap op haar website de volgende aanbeveling: 'Het is goed om minimaal een half uur te bewegen als je zwanger bent.' Dit lijkt wel wat beperkt gedurende een periode van negen maanden ;-). Maar vanuit de NVOG is er helemaal geen informatie over bewegen in de zwangerschap en er is geen richtlijn.

Nederland volgt wel de WHO die de volgende specifieke adviezen voor zwangeren en net bevallen vrouwen geeft:

- Beweeg wekelijks 150 minuten matig intensief, verspreid over verschillende dagen.
- Doe minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten. Rustig rekken kan hierbij helpen.
- Voorkom veel stilzitten. Compenseer zitten met meer bewegen.

Buitenlandse richtlijnen

Er zijn wel richtlijnen vanuit de obstetrische verenigingen van de VS, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland. Met name de Canadese groep beschikt over een zeer leesbare en duidelijke richtlijn geschreven gebaseerd op recente studies.

Alle richtlijnen benoemen dat we vrouwen zonder contra-indicaties moeten aanmoedigen om regelmatig te bewegen en krachttraining te doen tijdens de zwangerschap. We moeten sedentaire vrouwen vóór de zwangerschap adviseren om te beginnen met trainen met een lage intensiteit om vervolgens de intensiteit geleidelijk te verhogen. Wel zijn er wat verschillen tussen de richtlijnen: zo varieert de aanbevolen duur van de inspanning tussen de 70-300 minuten per week.

Contra-indicaties

Er zijn ook vrouwen bij wie deze standaard beweegadviezen niet zijn geïndiceerd. Elke richtlijn beschrijft relatieve en absolute contra-indicaties zoals onder andere gebroken vliezen, dreigende vroeggeboorte, cervixinsufficiëntie, groeirestrictie en aanhoudend bloedverlies. Daarnaast zijn er ook vrouwen die we moeten afremmen, omdat zij overmatig gaan bewegen vanwege angst voor gewichtstoename tijdens de zwangerschap.

Hoe verder?

Een eerste stap is bewustwording bij de behandelaars. Het jaar van de lifestyle van de NVOG is een geweldige motivator om te starten met aandacht geven aan dit onderwerp. Een werkgroep leefstijl binnen de Pijler Foeto-Maternale Geneeskunde is in oprichting.

Mijn advies aan deze werkgroep is om de Canadese richtlijn bespreken, ervoor te zorgen dat bewegen tijdens de zwangerschap bij de standaardinformatie over een gezonde leefstijl voor zwangeren gaat horen en dat www.gynaecoloog.nl hier ook informatie over geeft.

Bijwerkingen

Overigens kwam de eerste, zeer sportieve patiënte met wie ik enthousiast gesproken had over de potentiële voordelen van bewegen in de zwangerschap na vier weken op controle, zich voortbewegend op krukken. Ze bleek een gescheurde voorste kruisband te hebben opgelopen. Geen enkel advies is zonder bijwerkingen.

Referenties

Davenport MH, Meah VL, Ruchat S-M, et al.

The impact of prenatal maternal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:1386-96.

Tsakiridis, I., Bakaloudi, D. R., Oikonomidou, A. C., Dagklis, T., & Chourdakis, M. (2020). Exercise during pregnancy: a comparative review of guidelines. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(6), 519-525. doi:10.1515/jpm-2019-0419.

Nieuwe bijscholingsronde counseling prenatale screening: meer keuzevrijheid

dr. J.T. Gitsels verloskundige, onderzoeker, Amsterdam UMC, locatie VUmc

dr. C.J. Bax perinatoloog-onderzoeker, Amsterdam UMC, locatie AMC

dr. N. Crombag klinisch verloskundige, onderzoeker, UMC Utrecht

dr. L. Martin docent-onderzoeker, AVAG, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Sinds de introductie in 2017 van de NIPT als eerste screeningstest voor down-, edwards- en patauysyndroom volgen counselors verplichte nascholingen. Op 1 januari 2022 startte een vernieuwde bijscholingsronde.¹ Deze biedt counselors een zekere vrijheid een scholingspakket op maat te kiezen. De hoofdlijnen van deze bijscholingsronde zijn akkoord bevonden door de NVOG en KNOV. We vroegen een aantal counselors (gynaecologen en verloskundigen) naar hun verwachtingen. Dit artikel is een co-publicatie van een artikel in *De Verloskundige*, met een paar verschillende accenten.

Aanleiding nieuwe opzet bijscholingen

Hoewel een aantal onderdelen van de vorige scholingsronde zeer gewaardeerd werden door counselors (regio-bijeenkomsten, vaardigheidstrainingen en e-learnings), ontstond er ook onvrede over het verplichte karakter van de scholingen en de wijze van toetsing van de counselingsvaardigheden. In de woorden van de gynaecologen: 'betuttelend', en 'Vier punten per jaar halen voor de counseling vind ik geen enkel probleem, maar laat me zelf onderzoeken op welke onderdelen ik dat wil doen' [gyn]. Daarom gaf het RIVM Onderwijsadviesbureau Dekkers de opdracht om een onderwijskundig advies te schrijven voor een scholingsaanbod dat ruimte biedt voor diversiteit en maatwerk.²

Het nieuwe bijscholingsplan, gebaseerd op uitgebreid draagvlakonderzoek onder alle stakeholders, beschrijft een scholingsaanbod bestaande uit fysieke en digitale scholingen op het gebied van kennis, vaardigheden en reflectie. De geboden keuzevrijheid in de nieuwe

scholingsronde wordt door de professionals gewaardeerd: 'Wat je nodig hebt om beter te kunnen counsellen is voor iedereen anders' [vlk].

Waarom bijscholing

Waarom bijscholing in counseling over prenatale screening? Dit is een veel gehoorde vraag die weerstand oproept. 'Veel te veel gedoe, al die verplichte cursussen, we praten over veel ingewikkelder dingen, als we de inhoud van die testen kennen, kunnen we het gesprek heus ook wel...' [gyn]. Echter, het doel van counsellen over prenatale screening is aanstaande ouders helpen een keuze te maken die aansluit bij hun levensbeschouwelijke en cultuur-bepaalde waarden en normen. Dat vereist andere vaardigheden dan alleen het bieden van voorlichting.^{3,4} Een deel van de counselors erkent dit: 'Er is discussie geweest waarom we extra punten moeten halen voor counsellen, omdat we toch de hele dag aan het counsellen zijn, maar ik denk juist: dit is echt heel anders counseling dan shared-decision making of ik bijvoorbeeld een inleiding wil...' [vlk].

Brede kennisbasis

Vanwege het snel veranderende en complexe veld van prenatale screening lijkt een regelmatige update van een brede kennisbasis van counselors relevant (zoals over diverse testen, aandoeningen, communicatie en levensbeschouwing).⁵ Alle counselors die we spraken zagen de meerwaarde van scholing met als doel het behoud en verhogen van kennis: 'Ik snap dat je af en toe de kennis wilt testen, een e-learning is ook redelijk eenvoudig te doen, een symposium of een bijeenkomst van je regionale centrum vind ik ook prima', [gyn], en 'Theorie is verplicht

want iedereen moet wel dezelfde basiskennis hebben over hetgeen we counsellen' [vlk]. Naast de meer bekende basiskennis is er nu vooral behoefte aan kennis over de nevenbevindingen van NIPT: 'Ik zou wel behoefte hebben aan meer scholing over de nevenbevindingen... Wat kunnen we er mee, wat weten we, laten we dat uniform in het land doen...' [gyn].

Vaardigheden en reflectie

De professionals die we spraken reageerden wisselend op bijscholing betreffende counselingsvaardigheden en reflectie. De verloskundige ziet uit naar het aanbod over gesprekstechnieken die aansluiten bij specifieke populaties zoals laaggeletterden of vrouwen met lage gezondheidsvaardigheden. De gynaecologen zien deze onderdelen liever als optioneel in plaats van verplicht.

Reflecteren op counselingsgesprekken kan zowel individueel, mono- alsook multidisciplinair, hoewel tegen multidisciplinair reflecteren wisselend wordt aangekeken. Waar de verloskundige uitziend naar deze wijze van reflecteren 'Wij hadden als verloskundigen dat we de intervisie met de tweede lijn en de klinisch genetici zo erg misten, zo van, ik doe het gesprek aan de ene kant, en dan komt er een nevenbevinding en dan zijn we niet bij het gesprek met de klinisch geneticus, en het zou fijn zijn als we weten wat er gebeurt aan de andere kant van de tafel; ... Daarom ben ik juist zo blij, dat dit onderdeel er nu bij zit' [vlk], reageren de gynaecologen anders: 'Maar ik zag ook iets staan over intervisiegesprekken en reflectiegesprekken eerste/tweede lijn, hoe moeten we dat vorm geven... Bij ons in de regio reflecteren we al genoeg, zoals

bij het MDO en het aantal fluxus.' [gyn]. In de nieuwe bijscholingsronde is overigens ruimte voor eigen initiatieven om bijscholing zo vorm te geven dat deze voldoende oplevert en aansluit bij de behoefte uit de praktijk.

Behoeft aan keuzevrijheid

Op de keuzevrijheid, het brede aanbod, het multidisciplinaire en individuele karakter van de vernieuwde bijscholingsronde reageerden de professionals positief: 'Ik vind dat als je nu naar de nieuwe scholingsronde kijkt is het wel beter geworden' [gyn]. Deze positieve verwachting ten aanzien van het nieuwe aanbod staat naast enige weerzin tegen het verplichte aspect ervan. Daarnaast: slechts een klein aantal gynaecologen counselen; vaak wordt er in de tweede of derde lijn gecounseld door voor counseling gecertificeerde (arts-)echoscopisten, klinisch verloskundigen en verpleegkundigen. Hopelijk maakt de nieuwe bijscholingsronde het eenvoudiger en aantrekkelijker voor gynaecologen zich te certificeren of gecertificeerd te blijven.

Bijscholing op het gebied van counseling over prenatale screening blijft een activiteit die onlosmakelijk is verbonden met de beroepstaak van counsellors. Het nieuwe scholingsaanbod en randvoorwaarden houden rekening met de kritiek op de eerdere scholings-eisen. Er is ruimte om aan eigen leerwensen invulling te geven (bijvoorbeeld reflectie op verschillen in test-uptake). Kortom, didactisch gezien zit de nieuwe scholingsronde zinnig in elkaar; de praktijk zal leren wat aanbieders én afnemers samen als leeropbrengst creëren.

Tot slot

Sinds 1 januari j.l. is er een vernieuwde scholingsronde met meer keuzevrijheid om een scholingspakket te kiezen dat past bij de counsellors individuele leerbehoeften. De bevraagde gynaecoloog-counsellors zijn positief over keuzevrijheid, al blijft het verplichtende karakter soms wringen. De leerbehoefte bij de geïnterviewde gynaecologen ligt voornamelijk vooral op het gebied van kennis, minder op het vlak van vaardigheden en reflectie.

Referenties

1. Huidige Bijscholingsronde, RIVM 2022; <https://www.pns.nl/professionals/nip-seo/scholing-counselors/bij-scholingsronde-2022-2026>
2. Onderwijskundig advies bijscholingsplan counseling prenatale screening, RIVM 2021; <https://www.pns.nl/documenten/publiekssamenvatting-onderwijskundig-advies-bij-scholingsplan-prenatale-screening>
3. Martin, L, Gitsels, J. Besluitvorming in de verloskundigenpraktijk: Counsellors en gezamenlijke besluitvorming. De Verloskundige 2021;(3):14-16.
4. Gitsels, J, Henneman, L, Martin, L. Counsellors anno 2022: Meebewegen met ontwikkelingen. De Verloskundige 2021(4):14-16.
5. Raamwerk bijscholing counseling prenatale screening, RIVM 2021; <https://www.pns.nl/documenten/raamwerk-bij-scholing-counseling-prenatale-screening>

Verkorte SPC ANGUSTA®

Naam van het geneesmiddel: ANGUSTA 25 microgram tabletten Naam en adres van de vergunninghouder: Norgine B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: Elke tablet bevat 25 microgram misoprostol **Farmacotherapeutische groep:** Overige gynaecologische middelen, oxytocica – prostaglandinen **Farmaceutische vorm:** Witte, niet-omhulde ovale tabletten met de afmetingen 7,5 x 4,5 mm met een breuklijn aan de ene kant en glad aan de andere kant. De breuklijn is niet bedoeld om de tablet te breken. **Indicaties:** Angusta is geïndiceerd voor het inleiden van de bevalling. **Contra-indicaties:** Angusta is gecontra-indiceerd: in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; wanneer de bevalling is begonnen; wanneer er een vermoeden of bewijs is van een gevaar voor de foetus voortgaand aan inleiding (bijv. negatieve niet-stress- of stresstest, meconiumverkleuring of -diagnose of voorgeschiedenis van een niet-geruststellende foetale status); wanneer oxytocica en/of andere bevalling-opwekkende middelen worden gegeven; wanneer er een vermoeden of bewijs is van baarmoederlitteken als gevolg van eerdere baarmoeder- of baarmoederhalsoperaties, b.v. keizersnede; wanneer er een baarmoederafwijking is (bijv. tweehoornige baarmoeder) die vaginale bevalling verhindert; wanneer er placenta praevia of onverklaarbare vaginale bloeding is na 24 weken met deze zwangerschap; wanneer er een foetale afwijkingen zijn die een contra-indicatie vormen voor vaginale bevalling; bij patiënten met nierfalen (glomerulaire filtratie snelheid (GFR) <15 ml/min/1,73 m²) **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Angusta mag alleen worden toegediend door opgeleid verloskundig personeel in een ziekenhuisomgeving waar faciliteiten voor continue foetale- en baarmoedercontrole beschikbaar zijn waarbij de baarmoederhals zorgvuldig moet worden beoordeeld voordat het product wordt gebruikt. Angusta kan overmatige uterusstimulatie veroorzaken. Als de samentrekkingen van de baarmoeder langdurig of overmatig zijn, of als er een klinische bezorgdheid is voor de moeder of de baby, mogen geen extra tabletten Angusta worden toegediend. Als overmatige samentrekkingen van de baarmoeder aanhouden, moet de behandeling volgens de lokale richtlijnen worden gestart. Bij vrouwen met pre-eclampsie moet bewijs of vermoeden van een gevaar voor de foetus worden uitgesloten. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met ernstige pre-eclampsie gekenmerkt door het HELLP-syndroom (hemolytische anemie, verhoogde leverenzymen, laag aantal bloedplaatjes), andere eindorgaanbeschadiging of CZS-bevindingen anders dan milde hoofdpijn. Chorioamnionitis kan een snelle bevalling vereisen. Beslissingen over antibiotica-behandeling, geïndiceerde bevalling of keizersnede zijn ter beoordeling aan de arts. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij vrouwen bij wie de vliezen meer dan 48 uur voor toediening van misoprostol zijn gescheurd. Er kunnen synergetische/additieve effecten zijn van misoprostol en oxytocine. Gelijktijdige toediening van oxytocine is gecontra-indiceerd. Angusta is na 4 uur geëlimineerd. Het wordt aanbevolen om na de laatste dosis Angusta 4 uur te wachten voordat u oxytocine toedient. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij meervoudige zwangerschappen. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol in grote multipariteit. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol vóór week 37 van de zwangerschap. Angusta mag alleen worden gebruikt als inductie van de bevalling klinisch geïndiceerd is. Er zijn geen tot beperkte klinische gegevens over misoprostol bij zwangere vrouwen met een Bishop-score (mBS) >6. Een verhoogd risico op postpartum gedissemineerde intravasculaire coagulatie is beschreven bij patiënten bij wie de bevalling is geïndiceerd door een fysiologische of farmacologische methode. Een lagere dosis en/of verlengde doseringsintervallen zou overwogen moeten worden bij zwangere vrouwen met nier- of leverinsufficiëntie. Dit geneesmiddel bevat 0,874 mg natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **Bijwerkingen:** **Zenuwstelsel-aandoeningen** Onbekend: duizeligheid, convulsie neonataal. **Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum-aandoeningen** Onbekend: neonatale asfyxie, cyanose neonataal. **Maagdamstelsel-aandoeningen** Zeer vaak: Met 50 µg elke 4 uur: misselijkheid, braken. Vaak: diarree. Met 25 µg elke 2 uur: misselijkheid, braken. **Huid- en onderhuidsaandoeningen** Onbekend: jeukende huiduitslag. **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium** Zeer vaak: meconiumvlek. Met 25 µg elke 2 uur: postpartumbloeding. Vaak: overstimulatie van baarmoeder. Met 50 µg elke 4 uur: postpartumbloeding. Onbekend: foetale acidose, voortijdige placentaaloslatting, baarmoederruptuur. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen** Vaak: koude rillingen, pyrexie. **Onderzoeken** Vaak: Met 50 µg elke 4 uur: Apgar score laag, foetale hartfrequentie abnormaal. **Soms:** Met 25 µg elke 2 uur: Apgar score laag, foetale hartfrequentie abnormaal. **Afleverstatus:** U.R. **Registratienummer** RVG 126719. **Datum van herziening van de tekst:** 31 augustus 2021. [REF-06904]

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam.

1. Kerr RS et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.:CD014484
2. Ten Eikelder ML et al. Lancet 2016;387:1619-1628

ANGUSTA, NORGINE en het zeillogo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijvengroep. De afbeeldingen worden gebruikt voor illustratieve doeleinden en de afgebeelde personen zijn modellen.



Because patients inspire us

Professor dr. Ellen Laan

**Hoogleraar Seksuologie, Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw
3 april 1962 - 22 januari 2022
'Let's talk about sex', Ellen Laan,
2018**

Ellen was een bijzonder persoon, niet alleen in haar werk maar ook daarbuiten in zowel het maatschappelijk debat, landelijke zorg voor seksuele gezondheid als stellingname tegen vooroordelen en misverstanden over psychoseksuele zorg. Ondanks haar eigen ziekte is zij onvermoeibaar, gedreven en altijd bereid geweest deze belangrijke zaak te verdedigen. Ellen studeerde klinische psychologie aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde daarna cum laude (1994) op het proefschrift met als titel *Determinants of sexual arousal in women: Genital and subjective components of sexual response*.

Zij werkte sinds 2004 in het AMC nu AmsterdamUMC. Haar toenmalige mentor in de klinische zorg, de arts Rik van Lunsen, herkende haar grote capaciteiten als onderzoekster, toekomstige opleidster en zag in haar de ideale persoon de barrières en vooroordelen die ten aanzien van seksuele vraagstukken leven in de maatschappij te slechten. Dit heeft hij goed gezien. Al spoedig was zij een vaste waarde en staflid binnen de groep seksuologen en verwierf zij internationaal groot aanzien met haar onderzoek. Zij werd in 2012 benoemd tot UHD en ontving een eredoctoraat aan de Faculteit Geneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven. In 2016 werd ze benoemd tot hoogleraar seksuologie aan de UvA.

Vanaf het begin van haar carrière zocht Ellen Laan naar gelijkheid voor vrouwen en mannen in seksuele gezondheid. Seksuele tevredenheid, seksueel plezier en seksuele zelfwaardering zou niet alleen goed zijn voor onze seksuele gezondheid, maar ook voor onze lichamelijke en geestelijke gezondheid. Dit komt uit veel onder-

zoek naar voren. Daarom zocht zij ook altijd naar de beste behandeling voor mannen en vrouwen met stoornissen in seksueel functioneren. Voor patiënten die dit als ernstig lijden ervaren, heeft zij en haar team veel betekend. Ook dankzij Ellen en enkele tijdgenoten is deze bijdrage aan verbetering van zorg, mede door de patiënten zelf een belangrijke rol te geven en gunnen, nu volledig onderdeel geworden van de opleiding tot medicus en specifiek gynaecoloog. Haar bijdrage is bij lange na niet alleen in de zorg geweest. Zij heeft de verbanden blootgelegd tussen de onbekendheid over de anatomische verschillen van de geslachtsorganen bij man en vrouw en de vooroordelen over en stoornissen in seksuele functies die daar het gevolg van zijn. Zij heeft hier in de lekenpers ruim over gepubliceerd zowel in boeken als in krantenartikelen en interviews. Haar bijdrage is van onschatbare waarde met name ook voor vrouwen in binnen- en buitenland, en mensen met seksuele trauma's. Haar inzichten dragen bij aan beter functionerende en gelukkiger mensen door verbeteringen in onderwijs en opvoeding.

Het is haar bovenal te prijzen dat, ondanks tegenslagen in haar eigen gezondheid, zij haar niet te stuiten werklust en drijfveren heeft voortgezet. Om haar maar te citeren uit haar oratie: Ik zal altijd blijven strijden voor het wegwerken van seksuele ongelijkheid tussen mannen en vrouwen. Dus ook daarom: Let's talk about seks!

Wij verliezen een warme, betrokken collega en een bevlogen vakkundig, integer mens die een rolmodel was voor velen. Het was een voorrecht om met haar samen te werken. De samenleving kan op haar schouders staan om het grondvest dat zij achterlaat verder te ontwikkelen voor de beste patiëntenzorg en opleiding tot gynaecoloog en seksuoloog, de emancipatie van de seksuele gezondheid van vrouw en man.



Ellen, we will keep talking about sex...

Medewerkers AmsterdamUMC
Christianne de Groot



Levosert®

52MG LEVONORGESTREL

NIEUW

Het **eerste generieke**
afleveringsysteem voor
intra-uterien gebruik



*vertrouwen
komt
van
binnenuit*



Met **één hand** in te brengen
Gebruiksduur tot **6 jaar**

Beeld op ware grootte



GEDEON RICHTER

10 years in Benelux

VAGO-enquête 'Bevlogen zijn, bevlogen blijven'

drs. D. Boterenbrood *gynaecoloog in opleiding*

dr. F. A. Eggink *gynaecoloog in opleiding*

drs. E. S. Habets *gynaecoloog in opleiding*

dr. E.M. Sandberg *gynaecoloog in opleiding*

Namens de VAGO-werkgroep 'werk-privébalans'

Al een aantal jaar is er veel aandacht voor de werk-privébalans van zorgverleners. Met name jonge artsen lijken een kwetsbare groep te zijn, met aan de ene kant een hoge mate van bevlogenheid maar aan de andere kant een soms wankel evenwicht tussen werk en privé. Hoe zit dat specifiek voor de aios obstetrie en gynaecologie? In dit artikel worden de resultaten van een recente enquête over dit thema besproken.

Introductie

Jaarlijks starten gemiddeld vijftig arts-assistenten in opleiding (aios) met hun opleiding tot gynaecoloog. Jonge collega's die geïnspireerd, enthousiast, sterk betrokken en gemotiveerd zijn om hard te werken om het vak onder de knie te krijgen.¹ In de jaren die volgen zullen veel van hen voor verschillende uitdagingen komen te staan, zowel op medisch inhoudelijk vlak alsook op persoonlijk van aard. De intensieve opleidingsperiode valt immers vaak samen met belangrijke gebeurtenissen in het privéleven. Ondanks deze uitdagingen is het essentieel de bevlogenheid van het eerste uur vast te houden. Bevlogen werknemers zijn namelijk betrokken en energiek, halen het beste uit zichzelf en maken minder fouten.² Hiermee is bevlogenheid een eigenschap die in belangrijke mate de kwaliteit van patiëntenzorg kan beïnvloeden.

Wanneer de werk-privébalans echter, om verschillende redenen, tijdelijk of langdurig onder druk komt te staan, kan dit de bevlogenheid van aios in negatieve zin beïnvloeden. Dit is een onderwerp waarover de afgelopen jaren veel is geschreven in medische vakbladen.³⁻⁵ *De Jonge Specialist* heeft in 2018 met hun enquête over gezond en veilig werken laten zien dat er reden tot zorg is.⁶ Uit hun laatste enquête in 2020, ingevuld door 1419 arts-assistenten, gaf

14% aan burn-out verschijnselen te hebben en 24% gaf aan regelmatig na te denken over het stoppen met de opleiding.¹ Een subanalyse van 124 arts-assistenten werkzaam binnen de gynaecologie bevestigde dit beeld, waarbij opviel dat 15% niet opnieuw zou kiezen voor de opleiding tot gynaecoloog.

Deze uitkomsten waren voor de VAGO-werkgroep 'werk-privébalans' reden om een nieuwe enquête over dit thema uit te zetten onder aios obstetrie en gynaecologie.

Materiaal en methode

Er werd een vragenlijst opgesteld over bevlogenheid en factoren die hierop van invloed zouden kunnen zijn. In de zomer van 2021 werd deze enquête digitaal verstuurd naar alle aios obstetrie en gynaecologie in Nederland. De vragenlijst bestond uit verschillende onderdelen. Naast vragen over demografische gegevens werd gevraagd naar de volgende drie thema's: tevredenheid over de opleiding, arbeidsomstandigheden en extra-curriculaire activiteiten. Extra-curriculaire activiteiten werden gedefinieerd als alle grote en kleine, niet-patiëntgebonden activiteiten die aios zowel binnen als buiten werktijd doen. Hieronder vallen onder andere wetenschap, onderwijs, opleidingsgerichte taken (zoals roosters maken, aios-vertegenwoordiging, protocollen opstellen) en deelname aan werkgroepen en commissies. In de enquête werd gebruik gemaakt van een Likertschaal voor het inzichtelijk krijgen van de mening van de aios (0= helemaal niet of nooit, 5= heel erg of altijd). Er was tevens ruimte voor vrije tekst. Data werden vervolgens gecontroleerd en geanalyseerd.

Resultaten

Algemeen

231 aios hebben de enquête ingevuld (56% van alle aios obstetrie en gynaecologie in Nederland) met een representatieve verdeling tussen de verschillende clusters en opleidingsjaren (tabel 1). Van de respondenten is 85% vrouw en het merendeel heeft een gezin of woont samen. Het grootste gedeelte van de aios werkt parttime (82%).

Opleiding
De aios obstetrie en gynaecologie zijn zeer tevreden over de opleiding: 92% geeft de opleiding een 7 of hoger (op een schaal van 10). Desondanks maakt 28% van de aios zich zorgen over het behalen van de eindtermen. Verder geeft 90% aan zich zorgen te maken over de perspectieven op de banenmarkt, waarbij bij circa 30% deze zorgen ook invloed hebben

Tabel 1. Karakteristieken van de respondenten

	N (231)	%
Cluster		
Amsterdam AMC	33	14,3
Amsterdam VUMC	25	10,8
Groningen	45	19,5
Leiden	30	13,0
Maastricht	23	10,0
Nijmegen	25	10,8
Rotterdam	24	10,7
Utrecht	26	11,3
Opleidingsjaar		
1	28	12,1
2	42	18,2
3	30	13,0
4	49	21,2
5	41	17,7
6	41	17,7
Dienstverband (Fte)		
1,0	41	17,7
0,9	88	38,1
0,8	96	41,6
0,7	1	0,4
< 0,7	0	0,0
Anders	5	2,2
Thuisituatie		
Gezin	131	56,7
Samenwonend	77	33,3
Alleenstaand	20	8,7
Relatie, niet samenwonend	3	1,2

op de differentiatie keuze.

In totaal heeft 35% van de aios wel eens serieus overwogen om te stoppen met de opleiding. Als voornaamste reden wordt genoemd dat werk en privé onvoldoende in balans zijn, gevolgd door de hoge dienstbelasting en onregelmatigheid van het vak (tabel 2). Daarnaast noemt 7% dat een onveilig werkklimaat en/of onvoldoende begeleiding hierbij een rol spelen. De overgrote meerderheid (81%) van de aios die wel eens serieus heeft getwijfeld, heeft dit niet besproken met een opleider.

Tot slot geeft een kwart aan dat, wanneer zij opnieuw een specialisatie zouden moeten kiezen, zij niet nogmaals de keuze zouden maken voor dit vak.

Arbeidsomstandigheden

Over het algemeen is de werkbelasting buiten de officiële werktijd hoog. In totaal zegt 15% dat zij aan het einde van een werkdag (bijna) altijd meteen naar huis kunnen, terwijl 12% aangeeft dat overuren onder bepaalde voorwaarden mogen worden geregistreerd. Ook zegt 78% op zijn of haar parttime dag vanaf thuis in te loggen om werk voor te bereiden dan wel af te ronden. Tijd voor administratie wordt bij 12% van de respondenten regelmatig (wekelijks/tweewekelijks) ingeroosterd. In het geval van langdurige uitval, bijvoorbeeld door ziekte of zwangerschap, wordt in 4% altijd vervanging geregeld. In totaal heeft 38% onvoldoende vrije tijd over naast het werk, voor bijvoorbeeld sociale activiteiten en/of hobby's. 20 aios (9%) geeft aan in het verleden een maand of langer te zijn uitgevallen met burn-out verschijnselen. De meesten (60%) denken burn-out klachten bij zichzelf te kunnen herkennen als dit aan de orde zou zijn.

Extra-curriculaire activiteiten

Van de respondenten houdt 93% zich bezig met extra-curriculaire activiteiten. De meeste aios zijn betrokken bij meerdere activiteiten, die grotendeels in eigen tijd worden verricht. De meest genoemde extra-curriculaire activiteiten zijn deelname aan een commissie/werkgroep, wetenschap, opleidingsgerichte taken en onderwijs (tabel 2). Van

Tabel 2. Belangrijkste uitkomsten VAGO-enquête

Opleiding	
Tevreden over de opleiding (7 of hoger)	92%
Serieus overwogen om te stoppen	35% (N = 80)
Redenen om te stoppen (N)*	
- Werk en privé onvoldoende in balans	72
- Hoge dienstbelasting / onregelmatigheid	39
- Vakinhoudelijke druk	23
- Onveilig werkklimaat/onvoldoende begeleiding	17
Niet opnieuw voor het vak kiezen	24%
Zorgen t.a.v. de banenmarkt	90%
Arbeidsomstandigheden	
Direct na het werk naar huis	15%
Overuren worden geregistreerd	12%
Inloggen op parttime dag	75%
Regelmatig administratietijd ingeroosterd	12%
Burn-out (langer dan 1 maand uitval)	9%
Onvoldoende tijd voor sociale activiteiten/hobby's	38%
Extra-curriculaire activiteiten	
Totaal aantal AIOS met extra-curriculaire activiteiten	93% (N = 214)
Onderwerpen (N)*	
- Commissie/werkgroep	174
- Wetenschap	173
- Opleidingsgerichte taken	164
- Onderwijs	161
- Management/organisatie	107
- Duurzaamheid/innovatie	85
Veel voldoening	
- Onderwijs	64%
- Commissie/werkgroep	58%
- Wetenschap	50%
- Opleidingsgerichte taken	43%

* Meerdere antwoorden mogelijk

de aios die zich bezighouden met wetenschap zegt 36% dit te doen in het kader van een promotietraject.

Bij de vraag naar de motivatie om extra-curriculaire activiteiten te verrichten worden als voornaamste drijfveren eigen interesse en persoonlijke ontwikkeling genoemd. De mogelijkheid om zich te onderscheiden en het gevoel dat dit verwacht wordt spelen ook een belangrijke rol.

Zoals te zien is in tabel 2 wordt de mate van voldoening die de extra-curriculaire activiteiten geven wisselend ervaren. Met name uit onderwijs en deelname aan een commissie/werkgroep wordt veel voldoening gehaald. Daarnaast vinden alle aios dat er meer tijd in de opleiding gereserveerd zou moeten worden voor de verdere ontwikkeling van een van bovenstaande gebieden, waarbij een dagdeel per week of een aangesloten stage de voorkeur zouden hebben.

In totaal geeft 71% aan druk te ervaren om zich te onderscheiden. Veelal wordt

deze druk opgelegd door de aios zelf, maar ook heerst het gevoel dat deze druk door opleiders en/of collega's wordt opgelegd. De slechte perspectieven op de arbeidsmarkt worden ook als belangrijke factor genoemd.

Voor de bovenstaande drie thema's zijn verschillende subanalyses verricht om inzicht te krijgen in eventuele verschillen tussen opleidingsjaren en clusters. Er werden geen opvallende aanvullende bevindingen gevonden.

Discussie

Aan de hand van bovenstaande resultaten valt te stellen dat aios obstetrie en gynaecologie zeer tevreden zijn met de opleiding, bereid zijn om hard te werken en bevlogen zijn. Dit is in lijn met de cijfers uit de enquête 'gezond en veilig werken' van *De Jonge Specialist* en een grote nationale enquête onder 600.000 zorgmedewerkers.^{1,2} Deze laatste laat zien dat zorgmedewerkers bovengemiddeld bevlogen zijn ten opzichte van werknemers in andere

sectoren. Aan de andere kant laten de data uit de huidige enquête ook zien dat er gewaakt moet worden om de bevoegdheid, het werkplezier en de werk-privébalans te behouden.

Ondermijnende factoren

Een van de belangrijkste problemen waar aios tegenaan lopen is de discrepantie tussen de hoeveelheid werk en de beschikbare tijd. Vrijwel alle aios maken standaard overuren, loggen frequent thuis in om werk af te ronden en zijn betrokken bij meerdere extra-curriculaire activiteiten buiten werktijd. Thuis inloggen kan in het kader van flexibel werken een bewuste keuze zijn, maar er is ook een keerzijde. Bijna 40% van de aios komt namelijk tot de conclusie dat er te weinig vrije tijd overblijft voor hobby's en/of sociale activiteiten. Het is alom bekend dat een ongezonde balans tussen werk en privé een risicofactor is voor burn-out. In totaal geeft 9% van de aios aan tijdens zijn of haar opleiding gedurende een maand of langer te zijn uitgevallen met een burn-out. Dit cijfer is niet te vergelijken met de cijfers van de enquête van *De Jonge Specialist* waarbij gekeken is naar burn-out klachten en niet naar uitval. Een andere belangrijke factor die de bevoegdheid van aios kan ondermijnen is de druk die zij voelen om zich te onderscheiden. De verslechterende perspectieven op de arbeidsmarkt spelen hierbij een duidelijke rol. Zorgen hierover nemen toe naarmate de opleiding vordert en leiden er soms ook toe dat men een ander differentiatieprofiel kiest dan initieel gewenst. Recent is ook meer aandacht besteed aan deze 'jongeklarenproblematiek' door het in het leven roepen van het Jonge Klaren kernteam.⁷ Een verstoring in de balans tussen werk en privé is de voornaamste reden dat een kwart van de aios met de kennis van nu niet nogmaals voor de opleiding zou kiezen en, misschien nog wel zorgwekkender, dat een derde tijdens de opleiding wel eens overwogen heeft om te stoppen. In vergelijking met de landelijke resultaten van de enquête van *De Jonge Specialist* (waarin 8% van de totale groep aangaf niet opnieuw hetzelfde vak te kiezen)

zijn dit relatief hoge percentages. De data uit onze enquête bieden geen duidelijke verklaring voor dit verschil. Eerdere publicaties van Nederlandse bodem laten zien dat een verstoorde werk-privébalans, vakinhoudelijke aspecten, werkdruk en cultuur redenen zijn om vroegtijdig te stoppen met de opleiding tot medisch specialist.⁸

Suggesties

Aandacht voor persoonlijke ontwikkeling is een belangrijk onderwerp in het nieuwe opleidingsplan LOGO, dat dit jaar geïmplementeerd wordt. Een van de thema's in het opleidingsplan is 'bevlogen zijn, bevlogen blijven', waarmee de aandacht voor dit onderwerp verder zal groeien.^{9,10} In diezelfde lijn wordt al in veel klinieken gebruik gemaakt van intervisie en coaching zoals deelname aan het 'Challenge & Support'-programma.¹¹ Daarnaast zijn concrete suggesties om de werk-privébalans te optimaliseren het inplannen van meer reguliere tijd voor administratie en extra-curriculaire activiteiten en het vinden van structurele oplossingen bij langdurige uitval door ziekte of zwangerschap. Naast het inroosteren van meer tijd wordt ook het belang van meer inspraak bij de organisatie van taken en ruimte voor individualisering van de opleiding benadrukt. Zoals bekend is voldoende autonomie een belangrijke factor voor het welzijn van werknemers.¹² Dit komt ook naar voren uit een vrij recente studie onder medische studenten waarbij geconcludeerd wordt dat autonomie, betrokkenheid en competentie cruciale factoren zijn voor het welbevinden van deze groep.¹³ Deze inzichten zijn aanleiding geweest voor de VAGO-werkgroep 'werk-privébalans' om het project 'digitale dag' op te zetten. Dit project zal in de loop van 2022 als pilot van start gaan in verschillende ziekenhuizen. Hierbij zullen aios gedurende minimaal een dag per vier weken vanuit huis werken, waarbij telefonische consulten kunnen worden verricht met daarnaast ook ruimte voor administratieve en extra-curriculaire taken. Het project sluit hiermee ook aan op het NVOG-visiedocument *Gynaecoloog 2025* en de toekomstvisie van de Federatie Medisch Specialisten,

waarbij dokters niet meer alleen maar binnen de muren van het ziekenhuis werkzaam zullen zijn en waarbij ook e-health een steeds prominenter rol zal gaan innemen.^{14,15} Het stellen van duidelijke grenzen ten aanzien van de werk-privébalans en voldoende aandacht hiervoor vanuit de opleiders worden ook benoemd als belangrijke punten in onze enquête. Daarnaast benadrukken veel aios het belang van het creëren van een prettige werksfeer met voldoende waarde-ring en ruimte voor sociale interactie tussen de aios onderling. De afgelopen twee jaar is dit door de beperkingen ten aanzien van de COVID-19-pandemie onder druk komen te staan met dien-teengevolge minder peer support met mogelijk ook effecten op het werkplezier.

Bovenstaande onderwerpen hebben niet alleen betrekking op aios binnen de obstetrie en gynaecologie, maar lijken op de gehele zorgsector van toepassing te zijn. Zodoende is het belangrijk dat thema's over het welzijn van het personeel ook worden meegenomen bij langetermijnvisies over de zorg in het algemeen. Immers, alleen met fitte professionals zal de beste zorg geleverd kunnen worden. Zoals Marcel Levi, internist en voorzitter van de NWO, onlangs beschreef in zijn column in het *Medisch Contact*: 'duurzaamheid is niet alleen iets van onze leefomgeving maar gaat ook over onszelf'.¹⁶

Conclusie

De enquête 'bevlogen zijn, bevlogen blijven' helpt om inzicht te krijgen in de uitdagingen waarmee aios geconfronteerd worden in hun ontwikkeling naar duurzaam inzetbare gynaecologen van de toekomst. Deze cijfers geven aanleiding om in de verschillende clusters of lokale ziekenhuizen het gesprek met elkaar aan te gaan over dit belangrijke thema.

Referenties

1. Nationale a(n)ios-enquête 2020. Gezond en veilig werken. *De Jonge Specialist*. December 2020.
2. Heezen G. Waarom de bevoegdheid van medewerkers in sommige sectoren zo laag is. *Effectory*. Juni 2018.
3. Sharp M, Burkart KM. Trainee wellness: why

- it matters and how to promote it. Ann Am Thorac Soc. 2017 Apr;14(4):505-12.
4. Prins JT, van der Heijden FM, Hoekstra-Weebers JE, Bakker AB, van de Wiel HB et al. Burnout, engagement and resident physicians' self-reported errors. Psychol Health Med. 2009 Dec;14(6):654-66.
 5. Hakanen JJ, Schaufeli WB. Do burnout and work engagement predict depressive symptoms and life satisfaction? A three-wave seven-year prospective study. J Affect Disord. 2012 Dec 10;141(2-3):415-24.
 6. Nationale aios-enquête 2018. Gezond en veilig werken. De Jonge Specialist. Juni 2018.
 7. Janse JA, Louwers YV, Romijn LM, Kanne CAT, van der Post JAM. Ontwikkelingen op de arbeidsmarkt voor de jonge klaren. NTOG vol 133, blz 360-362, 2020.
 8. Bustraan J, Dijkhuizen K, Velthuis S, van der Post R, Driessen E et al. Why do trainees leave hospital-based specialty training? A nationwide survey study investigating factors involved in attrition and subsequent career choices in the Netherlands. BMJ Open 2019 Jun 6;9(6):e028631.
 9. Van der Lee N, Paternotte E, Yarde F. LOGO: een logisch vervolg op BOEG. NTOG vol 133, blz 400-401, 2020.
 10. Sandberg EM, van Meurs HS. Aandacht in opleiding voor persoonlijke ontwikkeling. NTOG vol 132, blz 268-269, 2019.
 11. Challenge & Support. <https://challengesupport.nu>
 12. WRR-rapport no. 102. Het betere werk. De nieuwe maatschappelijke opdracht. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Jan 2020.
 13. Neufeld A, Mossiere A, Malin G. Basic psychological needs, more than mindfulness and resilience, relate to a medical student stress: A case for shifting the focus of wellness curricula. Med Teach. 2020 Dec;42(12):1401-12.
 14. NVOG-visiedocument. Gynaecoloog 2025. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.
 15. Visiedocument Medisch Specialist 2025. Federatie Medisch Specialisten.
 16. Levi M. Ten minste houdbaar tot. Medisch Contact. 51/52 Dec 2021.

Samenvatting

De enquête 'bevlogen zijn, bevlogen blijven', afgenomen onder aios obstetrie en gynaecologie in Nederland, laat zien dat aios over het algemeen zeer tevreden zijn over de opleiding en bereid zijn om hard te werken. Echter, gebrek aan voldoende tijd en autonomie en de druk om zich te onderscheiden zijn belangrijke factoren die de bevlogenheid en de werk-privébalans kunnen ondermijnen. Deze enquête helpt om inzicht te krijgen in de uitdagingen waarmee aios geconfronteerd worden in hun ontwikkeling naar duurzaam inzetbare gynaecologen. De cijfers geven aanleiding om in de verschillende clusters of lokale ziekenhuizen het gesprek met elkaar aan te gaan over dit belangrijke thema.

Trefwoorden

opleiding, arbeidsomstandigheden, werk-privé balans, bevlogenheid

Summary

This survey about engagement among residents obstetrics and gynaecology

in the Netherlands demonstrates that these young doctors are more than satisfied with the residency programme and willing to work hard. However, lack of time and autonomy and the pressure to stand out, are important factors which may lead to disturbance of physician engagement and work life balance. This survey provides insight into the challenges residents may face during their transition into engaged and resilient gynaecologists. The numbers give rise to discussion about this subject in the different regions and local hospitals.

Keywords

residency, working conditions, work life balance, engagement

Contact

drs. D. Boterenbrood,
d.boterenbrood@zuyderland.nl

Belangenverstrengeling

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

Verkorte samenvatting productkenmerken Oestrogel®

Oestrogel 0,75 mg/dosis, transdermale gel **Samenstelling:** Elke 1,25 gram dosis activering bevat 0,75 mg estradiol als estradiolhemihydraat. Elke gram transdermale gel bevat 0,60 mg estradiol als estradiolhemihydraat. **Indicaties:** Oestrogel is geïndiceerd bij postmenopausale vrouwen voor: - Hormoonsubstitutie therapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie (in vrouwen minimaal 6 maanden na de laatste menstruatie). - Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op het krijgen van fracturen in de toekomst en die andere geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor de preventie van osteoporose, niet verdragen of niet mogen innemen. De ervaring met de behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt. **Contra-indicaties:** Bekend zijn met of het vermoeden van het hebben van borstkanker of als de patiënt in het verleden borstkanker heeft gehad; Bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke maligne tumor (bijvoorbeeld endometriumkanker); Niet gedagnosticeerde vaginale bloeding; Onbehandelde endometriumphyperplasie. Vroegere of huidige idiopathische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie); Bekende trombofilie stoornissen (bijvoorbeeld proteïne C₁, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie); Recente of actieve arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld angina pectoris en myocardinfarct); Acute leverziekte of een geschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctietests abnormaal blijven; Overgevoeligheid voor de werkzame stof; Porfyrie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST pas worden gestart als de symptomen een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. In alle gevallen moet minimaal jaarlijks een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen worden gemaakt en de HST mag alleen worden voortgezet als de gunstige effecten opwegen tegen de risico's. Aanwijzingen met betrekking tot de risico's die verband houden met HST bij de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. In verband met het lage niveau van absoluut risico bij jongere vrouwen, kan de balans tussen voordelen en risico's voor deze vrouwen echter gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen. Medisch onderzoek en follow-up: Voordat een HST te starten of te hervatten, moet men een volledige persoonlijke en familiale anamnese afnemen. Op geleide van fysiek onderzoek (waaronder van bekken en borsten) rekening houdend met de contra-indicaties en de voorzorgen bij het gebruik, dat moet worden uitgevoerd. Ook wordt aanbevolen tijdens de behandeling periodiek een medisch onderzoek te verrichten waarvan de frequentie en de aard van het onderzoek individueel worden aangepast. Men dient vrouwen te adviseren welke veranderingen in hun borsten ze aan de arts of verpleegkundige moeten melden. Onderzoeken, inclusief de juiste beeldvormingstechnieken, bijvoorbeeld mammografie, dienen uitgevoerd te worden volgens huidige geaccepteerde screeningpraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van de persoon. Aandoeningen waarvoor opvolging nodig is: Bij aanwezigheid van een van de volgende aandoeningen, aandoeningen die zich eerder hebben voorgedaan en/of zijn verergerd tijdens een zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Men dient er rekening mee te houden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of kunnen worden verergerd tijdens behandeling met Oestrogel, met name: Leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose; Risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen; Risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker; Hypertensie; Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom); Diabetes mellitus met of zonder vasculaire insufficiëntie; Cholelithiasis; Migraine (of ernstige) hoofdpijn; Systemische lupus erythematoses; Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie; Epilepsie; Astma; Otosclerose. **Redenen voor onmiddellijk staken van de behandeling:** Geelzucht of verslechterende van de leverfunctie; Significante verhoging van de bloeddruk; Nieuw optreden van migraineachtige hoofdpijn; Zwangerschap; Overige waarschuwingen; Oestrogenen kunnen voortrentie veroorzaken en daarom dienen patiënten met een hart- of nierfunctiestoornis zorgvuldig te worden geobserveerd, vrouwen met reeds bestaande hypertriglyceridemie dienen nauwlettend te worden gevolgd tijdens oestrogeensubstitutie- of hormoonsubstitutie therapie, aangezien in zeldzame gevallen sterke verhogingen van plasmatriglyceriden die leiden tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij oestrogeentherapie bij deze aandoening; Oestrogenen verhogen thyroïdbindend globuline (TBG), hetgeen leidt tot verhoogd circulerend totaal schildklierhormoon. **Bijwerkingen:** Voedings- en stofwisselingsstoornissen: glucose intolerantie; Psychische stoornissen: depressie, stemmingswisselingen, verandering in libido; Zenuwstelsel-aandoeningen: hoofdpijn, vertigo, migraine, verergering van epilepsie; Maagdarmsstelsel-aandoeningen: misselijkheid, buikpijn, winderigheid, braken. Oogaandoeningen: contact lens intolerantie; Bloedvataandoeningen: veneuze trombo-embolie, arteriële hypertensie; Lever- en galvataandoeningen: afwijkende levertests, cholestase en geelzucht; Huid- en onderhuid-aandoeningen: pruritus, huidverkleuring, acne; Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: botpijn; Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: borstzwelling/pijn, vergrote borsten, dysmenorroe, menorrhagie, metorrhagie, leukorrie, endometrische hyperplasie, goedaardige borst neoplasma, verhoogd volume van uterine fibroiden, leiomyoom, vaginitis, vaginale candidiasis; Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen: gewichtswisselingen (toename of afname), waterretentie met perifer oedeem, asthenie, anafylactische reactie, risico op endometriumkanker, postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder, eierstokcarcinoom, risico op veneuze trombo-embolie, risico op aandoeningen van de kraneslagaders, risico op ischemische beroerte, Estradiol is het oestrogeen dat het actiefst is op de receptoren. Het wordt hoofdzakelijk geproduceerd door de ovariumfollikels (van de menarche tot de menopauze). **Overige informatie:** **Afleveringsstatus:** U.R. RWG123203. **Verpakkingsstatus:** Oestrogel 0,75 mg/dosis, transdermale gel wordt volledig vergoed. **Datum laatste herziening registratietekst:** 16 april 2020. **Registratiehouder:** Besins Healthcare Netherlands BV, Oorsprongpark 12, 3581 ET Utrecht. Voor informatie: +31 (0)30 799 7174 of info@besins-healthcare.nl

JMG - WNI - SFP 2020 - 206901

Duurzaamheid: nu of nooit!

dr. W.J.K. Hehenkamp gynaecoloog Amsterdam UMC, Amsterdam

drs. T. Steenstra Toussaint gynaecoloog Women's Healthcare Center, Amsterdam

drs. M.M. van den Tweel aios gynaecologie HMC, Den Haag

drs. J. Veen gynaecoloog Máxima MC, Veldhoven

dr. K. van Delft gynaecoloog Jeroen Bosch ziekenhuis, Den Bosch

dr. H.S. van Meurs aios gynaecologie OLVG, Amsterdam

dr. A. Timmermans gynaecoloog Amsterdam UMC, Amsterdam

prof.dr. F.W. Jansen gynaecoloog LUMC, Leiden

De auteurs zijn de moderatoren van de Pijlerdag, mede namens de werkgroep Gynae Goes Green en alle sprekers op de Pijlerdag

De Pijlerdag Gynaecologie op 17 november 2021 was volledig gewijd aan duurzaamheid, een waar-dige afsluiting van het NVOG-jaar van de duurzaamheid. Met zijn allen hebben we veel stappen gezet om bewustwording te creëren en zijn de eerste belangrijke stappen gemaakt om daadwerkelijk CO₂ te gaan reduceren. Met het unieke inlogaantal van zevenhonderd deelnemers blijkt duurzaamheid echt te leven in het land! In dit artikel vatten we samen wat we tijdens de leerzame Pijlerdag hebben besproken. De dag is groten-deels terug te kijken via www.nvog.nl/koepels-en-pijlers/koepel-gynaecoloog-maatschappij/projectgroep-gynae-goes-green/ Daar kan je alle vier de programma's apart zien. Hieronder lichten we de programmaonderdelen toe. Alle presentaties zijn terug te kijken behalve die van Minnesma en Veldkamp.

Deel 1: De openingssessie

Hier waren achtereenvolgens de weergalozespech van sir David Attenborough op de Klimaatop in Glasgow, een live presentatie van het Urgenda-boegbeeld Marjan Minnesma en een inleiding door Wouter Hehenkamp te beluisteren.

Deel 2: Houden de regels duurzame zorg tegen?

De sessie begon met een voorbeeld vanuit de praktijk door Diana Warmels (gynaecoloog MST Enschede). Karin-Ellen Veldkamp (microbioloog LUMC) wees ons op het waarom van hygiëne-richtlijnen. Veelal betreft het regelgeving waarvan is aangetoond dat het ziekenhuisinfecties voorkomt. Hygiëne-

richtlijnen worden echter vaak te streng geïnterpreteerd: niet bij alle handelingen hoeft je handschoenen te dragen, laat staan ze bij elke handeling te wisselen. Zij raadde aan om eens goed in de richtlijnen te duiken en je eigen handelen onder de loep te nemen. Anne van der Eijk (hoofd CSA LUMC) benoemde dat iedere CSA anders is: wat bij de ene CSA onmogelijk is, kan bij de ander juist wel mogelijk zijn, omdat ze allemaal verschillende reinigingsapparatuur hanteren. Ook bevestigde zij dat disposables door de bank genomen minder duurzaam (en duurder!) zijn dan re-usables. De meeste wetenschappelijke analyses bevestigen dit. Er is een groot commercieel belang bij het promoten van disposables, ook eerlijk toegegeven in de presentatie van Bart van Straten (eigenaar commercieel bedrijf). Overweeg dus om re-usable instrumenten te gebruiken als die voor handen zijn en zorg dat duurzaamheid een rol speelt bij de keuze voor nieuwe instrumenten. Iedereen kan zich aansluiten bij een green team of de beslissende instanties in je ziekenhuis wijzen op de duurzame keuze. Denk dus niet dat je geen invloed hebt. Jan-Maarten van den Berg (IGJ) besloot met de rol van de IGJ bij duurzaamheid in combinatie met regelgeving. De sessie eindigde met Evelyn Verheijen (gynaecoloog), die een manier heeft gevonden om prolapsringen te hergebruiken. Als je wil weten hoe kan je haar mailen: evver50@hotmail.com.

Deel 3: Ethiek en duurzaamheid

André de Krom nam ons mee in de ethiek rond duurzaamheid. Basis voor de ethische discussie is de *planet*

people profit-discussie: wat weegt het zwaarst? Willen we primair geld verdienen (*profit*), doen we er alles aan om mensen zo gezond mogelijk te maken en zo lang mogelijk te laten leven (*people*), of moeten we er nu alles aan doen om de planeet te redden (*planet*)? Een ongemakkelijke discussie die we het liefst uit de weg gaan, maar als de planeet onder druk staat, dan zijn *people* en *profit* natuurlijk ook niet meer gegarandeerd.

Tenslotte sprak René Kleijn (Institute of Environmental Sciences, Universiteit Leiden) over wat een levenscyclusanalyse (LCA) is: het vaststellen van de CO₂-footprint van een product of behandeling.

Deel 4: Waar kunnen we morgen zelf mee beginnen?

We eindigden de dag heel praktisch: wat kan je nou meteen aanpakken als je morgen weer aan het werk gaat? Hier komen ze:

Hoe maken we de zorg rond prolapspatiënten groener?

(Lauren Bullens, nb: alleen deze presentatie staat bij deel 3!)

Incontinentie komt heel veel voor en zal naar verwachting toenemen. Het gebruik van incontinentiemateriaal heeft een grote milieu-impact door het gebruik van grondstoffen en de productie van afval. Maar ook het gebruik van de operatiekamers om een midurethrale sling te plaatsen kost veel energie en levert eveneens veel afval op. Om antwoord te geven op de vraag wat het meest duurzaam is, moet een levenscyclusanalyse met deze vraagstelling worden verricht. Dit is nog niet gebeurd. Een aantal tips om zo duur-

zaam mogelijk om te gaan met incontinentie:

- voorkom incontinentie zoveel mogelijk (lifestyle),
- stem goed af welk materiaal iemand nodig heeft (consult continentieverpleegkundige),
- vraag de industrie om te investeren in (deels) herbruikbare continentieproducten,
- verricht een operatieve ingreep niet onder dampvormige anesthesie maar bijvoorbeeld sedatie,
- voorkom een recidief urineverlies (lifestyle!),
- overweeg telefonische nacontrole.

De nieuwe wegwerpcultuur op de verloskamers: terug naar reusable?!

(Anneke Kwee)

Herbruikbare bevalset is al bij de derde keer gebruik duurzamer dan een wegwerpproduct! Bij elke bevalling wordt een partusset, bestaande uit drie kochers en twee scharen gebruikt en zodig een hechtset met een vijftal instrumenten. Begin 2019 werd in het UMCU overgegaan naar disposable sets, waarbij al deze instrumenten met het afval worden weggegooid. In samenwerking met het onderzoeks- en adviesbureau CE Delft voerde het UMC Utrecht een levenscyclusanalyse (LCA) uit waarin de herbruikbare partusset met de wegwerpproducten werd vergeleken. De conclusie is dat bij de derde keer gebruik de herbruikbare partusset al beter voor het klimaat (CO₂-equivalenten) en de menselijke gezondheid (DALY) is. De herbruikbare sets kunnen echter wel vijfhonderd keer gebruikt worden. De klimaatimpact van de eenmalige variant is hoger door de productie, het transporteren en verwerken van instrumenten. In het UMCU wordt daarom weer teruggegaan naar de herbruikbare partus- en hechtsets.

Hiermee wordt jaarlijks een enorme afvalberg aan hoogwaardig staal en zo'n 2500 kg CO₂ voorkomen. Het gehele rapport is te vinden op www.ce.nl/publicaties/eenmalig-of-herbruikbare-partusset/

Wat stop ik in mijn specula?

(Lauren Bullens & Anneke Kwee)

De afgelopen jaren zijn nagenoeg alle metalen specula vervangen voor de

plastic wegwerpproducten. De plastic variant is makkelijk in gebruik omdat deze niet opgewarmd hoeft te worden voor gebruik, wat natuurlijk ook weer energie kost. Anderzijds zijn voor wegwerpproducten weer meer grondstoffen nodig en dit levert veel afval op. Een Amerikaanse levenscyclusanalyse (LCA) laat zien dat gebruik van het herbruikbaar speculum veel beter is voor het klimaat dan de wegwerpproducten. Om te onderzoeken of dit ook geldt voor de Nederlandse situatie, verricht UMCU een LCA om de impact op het klimaat van de drie in Nederland gebruikte specula te vergelijken: het plastic, bio-based en metalen speculum (resultaten volgen). Tegelijk en net zo belangrijk is een patiënttevredenheidsonderzoek verricht, waarbij de voorlopige resultaten laten zien dat alle drie type specula over het algemeen zeer goed verdragen worden en dat veel patiënten bereid zijn om iets aan comfort in te leveren als het herbruikbare speculum duurzamer is.

Wat te doen met je steriele handschoenen?

(Lisa Trommelen & Laura Vos)

Er is in ziekenhuizen in Nederland een verschillend beleid ten aanzien van het wisselen van steriele handschoenen tijdens operaties waarbij men met de 'vieze' vaginale omgeving in contact kan komen. Onderzoek laat zien dat er na adequate vaginale desinfectie geen koloniserende bacteriële groei wordt gezien op de handschoenen na dit contact. De a priori kans op een postoperatieve infectie is - mede door adequate desinfectie en antibioticaprofylaxe - heel laag. Stop daarom met het standaard wisselen van steriele handschoenen om zo het medisch afval te reduceren!

Groene Mense(n)s: menstratiecup versus verband

(Annefleur de Bruijn & Aafke Koning)

Duurzaam groen menstrueren, tips and tricks. Bij het gebruik van maandverband en/of tampons wordt enorm veel afval en CO₂ geproduceerd, 60-90 kilo restafval op een vrouwenleven. Duurzame alternatieven zijn: herbruikbaar maandverband en tampons of maandverband en tampons geproduceerd

zonder het gebruik van chloor en van biologisch katoen. De menstratiecup is een veilig alternatief met de kanttekening dat bij IUD-gebruik er retrospectief meer expulsie gerapporteerd wordt. De keuze zal uiteindelijk afhangen van de mogelijkheden en sanitaire omstandigheden van een vrouw.

QUICK wins om morgen mee te beginnen!

(Janneke Hoogstad & Ciska Slaager)

De afsluiter was een overzicht van duurzaamheidstips waarmee iedereen meteen zou kunnen beginnen. Er werden verschillende keuzes voorgesteld aan het publiek, waarin bijvoorbeeld gekozen kon worden voor het verzenden van tien mailtjes per dag of met de trein naar een Europees congres in plaats van met het vliegtuig. Mailverkeer levert veel CO₂-productie op door het koelen van de datacenters. Een mailtje met bijlage versturen kost al 11 gram CO₂, vergelijkbaar met de CO₂-productie van een plastic tasje. Wist u bijvoorbeeld dat lachgas 265 maal slechter is dan CO₂ en honderd jaar in de atmosfeer blijft? Of dat u veel energie kunt besparen door de ketel thuis op 60 in plaats van 80 graden te zetten? Hiermee kan iedereen meteen aan de slag!

Incidenten tijdens de verloskundige zorg

Melding aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en/of perinatale audit?

prof. dr. J.J.H.M. Erwich *gynaecoloog-perinatoloog UMCG*

Verloskundige zorg, en met name de zorg rond de partus blijft risicovol. Ongewenste uitkomsten als ernstige perinatale asfyxie of overlijden van het kind zijn niet zeldzaam. In 2020 zijn 838 kinderen overleden vanaf 24 weken tot en met 1 maand post partum, waarvan 276 à terme.¹ Dat laatste betekend dat er voor de huidige 73 Verloskundige Samenwerkings Verbanden (VSV's) gemiddeld 4 à terme sterftes zijn geweest. In dezelfde periode worden 301 à terme, levend geboren kinderen gemeld met een Apgar 5 min van 4 of minder.¹ Uit eerder onderzoek bij perinatale asfyxie bleek dat bij 20% van de 'spoedkeizersnedes' het meer dan 30 minuten duurde vanaf de beslissing tot sectio tot geboorte van het kind.² Hetzelfde wordt gevonden bij verdenking uterusruptuur, waarbij het gemiddeld 41 minuten was (range 8-175 min) (publicatie onder review).

Een slechte uitkomst heeft altijd een enorm effect op de ouders en de hulpverleners. Vragen als 'hoe kwam dit?' en ook vaker 'wiens "schuld" is dit?', komen op als ook vragen hoe hiermee om te gaan. Gelukkig is er de laatste jaren veel aandacht voor zaken als het disclosure-gesprek (open en eerlijke uitleg aan de ouders wat er eventueel is misgegaan), de zorg voor de ouders en de zorg voor zorgverleners (peer support). Ruim tien jaar heeft de perinatale audit nu in alle VSV's een rol gespeeld in het multidisciplinair bespreken van slechte uitkomsten, om daarvan te leren, dit om de kwaliteit van onze verloskundige zorg te bewaken en te verbeteren.

Een discussie is of en wanneer een casus nu als incident of calamiteit intern en/of extern aan de IGJ gemeld moet

worden. En hoe als de zorg met name in de eerste lijn heeft plaatsgevonden. Wat is dan de rol van de perinatale audit? En hoe zit dat met op zich losstaand, maar wel gerelateerde lopende klachtenprocedures, tuchtzaken of aansprakelijkheid procedures?

Enige tijd geleden is de relatie tussen IGJ-meldingen en de perinatale audit besproken in de audit-teams. Overleg met de IGJ heeft toen plaatsgevonden. De onduidelijkheid van de meldingsprocedure kwam mede in de publiciteit naar aanleiding van een mediabericht dat de helft van alle ziekenhuizen nog nooit een casus van perinatale sterfte aan de IGJ gemeld had. Ook is het belangrijk om deze procedures goed aan ouders uit te kunnen leggen om ontevredenheid te voorkomen.

WKKGZ leidend

Voor de IGJ is de Wet Kwaliteit, Klachten en Geschillen Zorg (WKKGZ) leidend. Deze wet beschrijft een aantal situaties waarbij onverwijld aan de IGJ gemeld dient te worden via hun website. In dit kader is de belangrijkste regel dat voor een melding aan de definitie van een calamiteit voldaan wordt: 'Een niet-beoogde of onverwachte gebeurtenis in de gezondheidszorg, die tot de dood of een ernstig schadelijk gevolg voor de patiënt of cliënt heeft geleid'. De vraag die beantwoord moet worden is: 'Het is niet alleen fout gegaan, maar is het ook fout gedaan?' Indien na een incident geconstateerd kan worden dat de kwaliteit van de geleverde zorg niet in het geding is geweest, spreekt men van een complicatie, bijvoorbeeld een urineweginfectie bij verblijfs catheter. De kwaliteit van zorg kan ook onvoldoende geweest zijn ondanks het feit dat de patiënt hiervan geen of minimale nadelige gevolgen heeft. Hierbij wordt intern

een DIM (Decentraal Incident Melden) melding gedaan voor verdere analyse, meestal door een intern kwaliteitsteam. Indien echter aan de definitie van een calamiteit wordt voldaan, wordt de leiding van de afdeling en het bestuur ingelicht en vervolgens een melding aan de IGJ gedaan. De IGJ draagt de organisatie op het voorval te analyseren en daarover te rapporteren, inclusief genomen verbetermaatregelen. Methoden zoals PRISMA, SIRE, Tripod of Bowtie worden gebruikt door interne ziekenhuiscommissies, aangevuld met of volledig uitbesteed aan externe partijen. Bij twijfel of er sprake is van een calamiteit, bijvoorbeeld omdat de gang van zaken onduidelijk is, mag men binnen zes weken aanvullend onderzoek doen en dan alsnog wel of niet aan de IGJ melden.³ Ook is er de optie om met de IGJ telefonisch te overleggen voor een advies.

Perinatale audits

Voor de perinatale audit zijn tot nu toe themaonderwerpen vastgesteld welke soort casussen besproken worden. In de eerste drie jaar van de audit was dat bijvoorbeeld de à terme sterfte. De casussen worden lokaal geïdentificeerd, er wordt een anoniem verslag gemaakt om tijdens de audit door het VSV te bespreken, leerpunten te vinden en verbetervoorstellen te doen en afspraken te maken hoe deze worden uitgevoerd. Overeenkomsten van calamiteitenanalyses met de audit zijn dat zij beide het zorgproces evalueren en naar verbetermaatregelen zoeken. Het verschil is dat de audit volledig anoniem is en dat een calamiteitenrapportage weliswaar geen namen bevat, maar dat die wel door de IGJ opgevraagd kunnen worden, hetgeen overigens zelden gebeurt. Een IGJ-melding wordt wel vaker als zwaarder en

meer belastend ervaren door de zorgverleners. Voor de audit zijn er thema's benoemd, die niet noodzakelijk overlappen met het criterium voor een calamiteit.

Vragen over beide paden

Vragen die nu spelen zijn: is het niet dubbelop om beide paden (IGJ-melding en audit) te moeten bewandelen? Zijn de audit-analyses genoeg als kwaliteitsinstrument, gezien het feit dat de indruk gewekt kan worden dat de 'slager zijn eigen vlees keurt'? Wie beslist welk van de twee paden te kiezen? En wat te doen indien het incident in de eerste lijn binnen het VSV opgetreden is? Als een casus bij een complicatiebespreking en bij een audit en tijdens een calamiteitenanalyse aan de orde is geweest, is dat niet te veel voor de betrokkenen? Levert dat wat extra's op? De ervaring is ook dat 'echte' calamiteiten in het VSV gevoeliger liggen en minder makkelijk tijdens een audit besproken worden. Elke VSV bespreekt jaarlijks 3-6 casussen tijdens een perinatale audit, grotere centra iets meer. Het aantal calamiteitenmeldingen met betrekking tot de perinatale zorg is landelijk niet gegeven, doch dit zal waarschijnlijk nul tot één of twee meldingen per jaar per VSV zijn. Voor de IGJ is de audit geen vervanging van de meldplicht van een calamiteit en dient de WKKGZ gevolgd te worden. Indien de casus ook binnen een auditthema valt is het de vraag of het nuttig is om de (eerder verrichtte) calamiteitenanalyse tijdens een audit over te doen. Een calamiteitenanalyse wordt echter niet altijd gedaan door deelnemers aan de verloskundige zorgketen, die wel gezamenlijk bij een audit aanwezig zijn. Het kan dus zeker meerwaarde hebben om een calamiteitenanalyse ook in het VSV te bespreken.

Conclusie

Het doel van al deze inspanningen is om de kwaliteit van onze verloskundige zorg te optimaliseren. Uit recente rapporten van onder andere het RIVM (*Beter weten: een beter begin*, 2021) blijkt dat het aantal slechte uitkomsten niet verder daalt. Wellicht stijgt zelfs het aantal kinderen met ernstige perinatale asfyxie. Dit laat zien dat het nog steeds actueel en essentieel is om incidenten te regis-

Het volgende kan als een leidraad dienen indien zich een ernstig incident voordoet:

- Een senior-stafid neemt de regie.
- Zorg voor goede verslaglegging van alle betrokkenen.
- Zorg voor opvang en begeleiding van de ouders/familie.
- Organiseer een debriefing-bijeenkomst met betrokkenen op korte termijn (lieft zelfde dienst) met afspraken over vervolg.
- Regel het disclosure gesprek met de ouders.
- Overleg binnen de organisatie of het incident aan de definitie van een calamiteit voldoet. Sommige organisaties hebben daar een aparte commissie/procedure voor.
- Indien geen ernstige gevolgen, maar wel gebrek in kwaliteit van zorg: DIM melding.
- Bij calamiteit, onverwijld melding aan IGJ, gevolgd door analyse.
- Bij twijfel, neem zes weken de tijd voor verder onderzoek.
- Bij casus binnen auditthema's en geen calamiteitenanalyse: binnen audit bespreken.
- Indien calamiteitenanalyse verricht is: casus niet volledig in audit bespreken (mag wel), maar wel aan het VSV melden van de casus met de verbeter suggesties die door de eerdere analyse gedaan zijn.
- Uitwerken van de verbeteracties in het VSV.
- Indien het een incident in de eerste lijn van het VSV betreft: volg hetzelfde pad, met dien verstande dat het ziekenhuis vaak wegens meer ervaring en faciliteiten ondersteuning kan bieden aan de eerstelijns praktijk die het betreft. De ervaring is dat dit ook de onderlinge samenwerking en het vertrouwen kan bevorderen.
- Terugkoppeling aan ouders op een door hen gewenste wijze (dus contact houden!).

treren, te analyseren en ervan te leren door verbeter suggesties daadwerkelijk door te voeren.

Laagdrempelig melden aan de IGJ van (mogelijke) calamiteiten is belangrijk. Openheid voor onderzoek en reflectie, hoe lastig soms ook, is essentieel. Vermijd de suggestie dat 'de slager zijn eigen vlees keurt'. Betrek ouders. Zeg en spreek af wat je gaat doen, en doe wat je belooft. Een procedure op schrift, als richtlijn, is belangrijk om bij een incident correct te handelen en niets te vergeten.

Met dank aan Perined

1 www.Perined.nl; www.Peristat.nl, 2020

2 Flims MS, Bergman KA, Hjartaaker SM, Vreugdenhil E, Erwich JJHM. Substandaardfactoren bij voldragen neonaten met perinatale asfyxie. 2016; 129; 381-388.

3 www.igj.nl/onderwerpen/calamiteiten/melding-doen-van-een-calamiteit KNMG-handreiking Omgaan met incidenten en klachten- wat wordt er van artsen verwacht?, KNMG, november 2018.

Ryeqo[®]: nieuw alternatief op chirurgie voor de lange termijnbehandeling van myomen

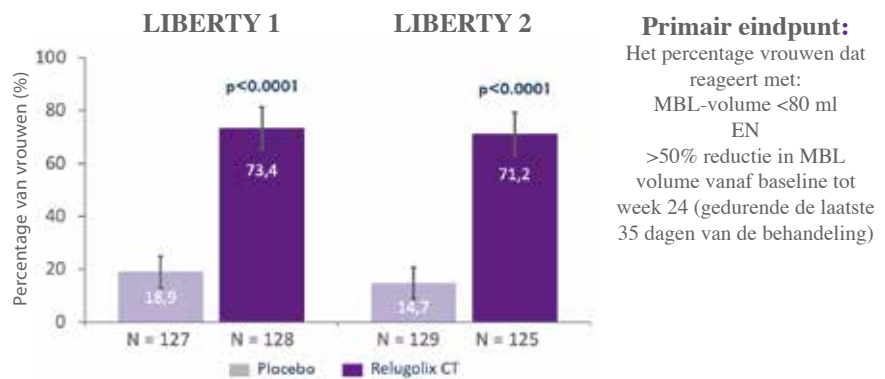


dr. Kobe Dewilde

In juli 2021 keurde het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) het eerste geneesmiddel op basis van een GnRH-antagonist goed voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Ryeqo[®] bevat 40 mg van de GnRH-antagonist relugolix in combinatie met estradiol (1 mg) en norethisteronacetaat (NETA; 0,5 mg). Het klinisch profiel van Ryeqo[®] werd op 30 september 2021 voorgesteld door verschillende internationale sprekers tijdens het Side to Side Congres, georganiseerd in Athene door Gedeon Richter. Wij vatten de belangrijkste bevindingen samen, aangevuld met commentaren van dr. Kobe Dewilde, gynaecoloog aan het UZ Leuven, die het congres bijwoonde.

Myomen komen voor bij 50-70% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd¹. Alhoewel ze goedaardig zijn, zal ongeveer 30-40 % van hen significante symptomen hebben zoals hevig menstrueel bloedverlies, bloedarmoede, pijn- en/of drukklachten veroorzaakt door het volume van de myomen. Deze symptomatische myomen hebben een belangrijke impact op de levenskwaliteit². Vandaag is chirurgie, met name resectie van myomen (myomectomie) of het wegnemen van de baarmoeder in haar geheel (hysterectomie), de meest gebruikte behandeling. Er zijn echter dringend alternatieven nodig teneinde tegemoet te komen aan de individuele noden en wensen van patiënten. “Een grote groep vrouwen wenst namelijk geen chirurgie te ondergaan en/of wenst hun baarmoeder te behouden” verduidelijkt dr. Dewilde. “En bovendien mogen we niet vergeten dat chirurgie toch ook bepaalde risico’s en complicaties kan meebrengen op korte en lange termijn^{3,4}”. Tot enige tijd geleden beschikten we over de selectieve progesteron-receptormodulator ulipristalacetaat (Esmya[®]) om myomen op lange termijn te behandelen. Omwille van veiligheidsredenen werd Esmya[®] in 2020 tijdelijk uit de markt genomen. Inmiddels is het opnieuw beschikbaar, doch enkel nog voor een zeer beperkte groep van vrouwen.

Figuur 1: Relugolix CT zorgt voor een significante daling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met myomen.



Primair eindpunt:
Het percentage vrouwen dat reageert met:
MBL-volume <80 ml
EN
>50% reductie in MBL volume vanaf baseline tot week 24 (gedurende de laatste 35 dagen van de behandeling)

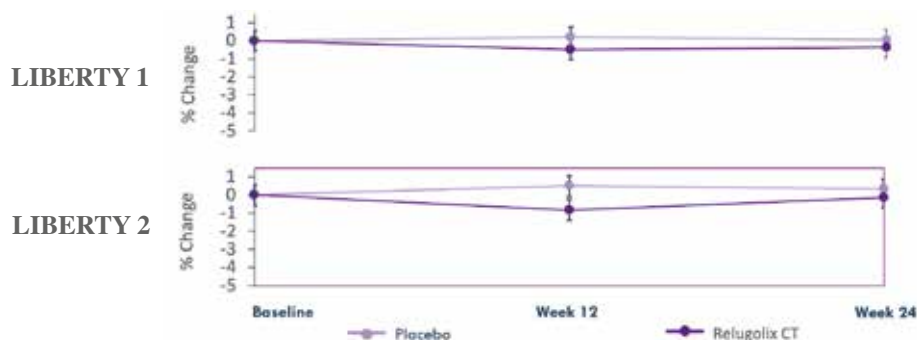
Error bars represent 95% confidence interval; MBL, menstrual blood loss; Relugolix CT, Relugolix combination therapy.

Adapted from Al-Hendy A, et al. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384

“Sinds het wegvallen van Esmya[®] zitten we met een belangrijk hiaat, dat we hopelijk met de komst van Ryeqo[®] weer kunnen opvullen”, zegt dr. Dewilde. De andere klasse van geneesmiddelen die geïndiceerd is om myomen te behandelen, de GnRH-agonisten⁵, mogen enkel kortstondig (3-6 maanden) gebruikt worden in een preoperatieve setting. Hun werking wordt gekenmerkt door een initiële stimulering van gonadotrofine-afgifte, dewelke aanvankelijk

leidt tot verhoogde bloedingen en opvliegers, het zogenaamde ‘flare-up’ effect. Daarna volgt een down-regulatie van de GnRH-receptoren, waardoor gonadotrofines en bijgevolg de oestrogeen- en progesteronproductie stilvallen. Door het hypo-oestrogeen effect veroorzaken de GnRH-agonisten verlies van botmineraaldichtheid en vasomotorische symptomen. Een ander nadeel is dat ze maandelijks via een injectie toegediend dienen te worden.

Figuur 2: De botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom was vergelijkbaar voor beide behandelingen (relugolix CT en placebo).



Error bars represent 95% confidence interval.

Adapted from Al-Hendy A, et al. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18; 384

Ryeqo®: GnRH-antagonist in combinatie met add-back therapie

Relugolix behoort tot de klasse van de GnRH-antagonisten, die een ander werkingsmechanisme hebben^{5,6}. Zij blokkeren de GnRH-receptor en remmen op dosisafhankelijke wijze de productie van gonadotrofines, en dus van oestrogenen en progesteron. Daardoor is er geen flare-up effect. Anders dan de agonisten hebben zij een snelle, maar ook kortdurende werking. De werkzaamheid van relugolix voor de behandeling van myomen werd aanvankelijk bestudeerd in een fase 3-onderzoek bij een Japanse populatie. Daaruit bleek dat een éénmaal dagelijkse orale administratie van 40 mg relugolix niet-inferieur was aan een maandelijkse injectie met de GnRH-agonist leuproreline in de reductie van hevige menstrueel bloedverlies⁷. Relugolix-behandeling resulteerde ook in een gelijkaardige reductie van het myoom- en baarmoedervolume met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel. Behandeling met relugolix leidde echter, net zoals leuproreline, tot hypo-oestrogene bijwerkingen zoals opvliegers en reductie in botmineraaldichtheid. Verder onderzoek toonde aan dat de hypo-oestrogene effecten kunnen vermeden worden door aan 40 mg relugolix een lage dosis estradiol (1 mg) toe te voegen. Dit leidde tot de relugolix combinatietherapie (CT)⁴ of Ryeqo®: één tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol en 0,5 mg NETA en dient eenmaal daags ingenomen te worden. “Door deze ‘add-back’ therapie kunnen we de menopauzale klachten en de reductie in botdensiteit tegengaan”, verduidelijkt dr. Dewilde.

Fase-3 onderzoek bevestigt werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo®

De werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo® werd bestudeerd in een groot fase 3-studieprogramma⁸ dat bestond uit 1) twee parallel lopende studies (LIBERTY 1 en 2) waar deelnemers gedurende 24 weken relugolix CT, relugolix gevolgd door relugolix CT, of placebo kregen, 2) een lange termijn extensiestudie waar alle deelnemers relugolix CT kregen gedurende 28 bijkomende weken en 3) een onttrekkingsstudie, waar deelnemers gedurende 52 weken relugolix CT of placebo kregen. Het primaire eindpunt van de LIBERTY 1 en 2 studie, het aantal deelnemers met < 80 ml menstrueel bloedverlies en ten minste 50% reductie in volume menstrueel bloedverlies, werd na 24 weken bij respectievelijk 73% en 71% van de vrouwen gehaald¹⁰ (figuur 1). Reeds na 4 weken behandeling met relugolix CT werd een 50% reductie in het volume menstrueel bloedverlies gezien, wat op het einde van de extensie studie, toenam tot 90%¹¹. Na 24 weken behandeling met relugolix CT werd onder andere ook een significante vermindering in baarmoedervolume waargenomen.

De frequentie van bijwerkingen in de relugolix CT groep was laag: opvliegers en hoofdpijn werden het vaakst gerapporteerd, doch niet meer dan in de placebogroep. Dankzij het volledige fase 3-programma beschikken we inmiddels over de bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid over een periode van 2 jaar^{6,12}. Over deze periode resulteerde relugolix CT in een significante en consistente verbetering van hevige menstrueel bloedverlies, een significante vermindering van pijn en een verbetering van de levenskwaliteit. Tijdens de globale studieperiode werd geen enkele ernstige bijwerking gerapporteerd en de botmineraaldichtheid bleef stabiel (figuur 2). Dr. Dewilde wijst ons ook op de sub-analyse die gemaakt werd voor de Europese populatie. Die toonde dat de resultaten voor de verschillende eindpunten voor de Europese subpopulatie gelijkaardig zijn aan die voor de globale populatie^{10,12}.

“Met de komst van Ryeqo® beschikken we binnenkort opnieuw over een werkzame en veilige medicamenteuze optie voor de lange termijnbehandeling van symptomatische myomen bij vrouwen die geen operatieve ingreep wensen of waar we deze willen vermijden”, besluit dr. Dewilde.

Referenties

- Donnez J, et al *UHum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
- Stewart EA, et al. *BJOG.* 2017 Sep;124(10):1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
- Wiser, A., et al. *Gynecol Surg* 10, 117–122 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10397-013-0781-9>
- Engelsson E, et al. *Eur Heart J.* 2011 Mar;32(6):745-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq477.
- Donnez, J.; et al *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 9941. <https://doi.org/10.3390/ijerph18199941>
- SmPC Ryeqo® 7. Osuga Y, et al. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar;133(3):423-433. doi: 10.1097/AOG.0000000000003141.
- ML Rocca et al, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2020, DOI: 10.1080/14656566.2020.1787988
- Lukes A et al. Poster presentation at ESHRE P-287, Geneva, Switzerland, 2017.
- Al-Hendy A, et al. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.
- Al-Hendy A, et al. *Fertil Steril* 2020;114(3Suppl1):e1 (ASRM 2020, Abstract O-1)
- Data presented at Side to Side Congress Gedeon Richter Athens (Greece) 30 Sep 2021

Echoscopiebevindingen bij normale en ectopische zwangerschappen:

ESHRE-aanbevelingen voor de terminologie

dr. W.M. Ankum *gynaecoloog, Amsterdam UMC/Fundashon Mariadal Bonaire*

Deze bijdrage bevat een Nederlandstalige weergave van de nieuwe aanbevelingen voor de beschrijving van echo-beelden bij normale en ectopische zwangerschappen, zoals die in december 2020 werden gepubliceerd door de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). De auteur was lid van de werkgroep die zich hiermee bezighield en medeauteur van het Engelstalige eindproduct in het ESHRE-blad *Human Reproduction*.¹

Inleiding

Echoscopie is het aangewezen diagnosticum voor problematiek in de jonge zwangerschap, zoals meerling, miskraam en extra-uteriene/ectopische zwangerschappen. Steeds vaker doen zich ectopische zwangerschappen voor die zich niet extra-uterien maar binnen de contour van de uterus bevinden: in een sectiollitteken, in het interstitiële deel van de tuba, of intramuraal in het litteken van bijvoorbeeld een myoomresectie of een perforatie. Herkenning van deze intra-uteriene ectopische zwangerschappen en afgrenzing ten opzichte van de normaal gesitueerde zwangerschap is essentieel om ongelukken te voorkomen. Dit vraagt om een duidelijke definiëring in echoscopische en anatomische termen van zowel de normale zwangerschap als van de diverse intra-uteriene ectopische zwangerschappen.

Methoden

Het formuleren van aanbevelingen omtrent de terminologie werd geïnitieerd door de ESHRE Special Interest Group in Implantation and Early Pregnancy (SIG-IEP). De aanbevelingen werden ontwikkeld in een werkgroep waarin naast twee leden van de SIG-IEP nog negen ESHRE-leden van diverse nationaliteit deel uitmaakten met internationaal erkende deskundigheid op het gebied van de echoscopische diagnostiek van ectopische zwangerschappen. De werkgroep gebruikte de *ESHRE manual for development of recommendations for good practice* (www.eshre.eu/guidelines). Allereerst werd in 2019 een enquête uitgevoerd in SurveyMonkey, gericht op de terminologie rond de jonge zwangerschap en op de acceptatie van voorstellen tot verandering. Naast demografische vragen werden dertien inhoudelijke onderwerpen voorgelegd aan alle ESHRE SIG-IEP-leden en de leden van de gevormde werkgroep. De online enquête was een maand toegankelijk voor beantwoording. De werkgroep bediscussieerde de bevindingen en nam besluiten over de terminologie voor voorkeur. De werkgroep organiseerde vervolgens een peer-review onder stakeholders, waarbij alle ESHRE-leden en vertegenwoordigers van andere internationale organisaties het concept van de aanbevelingen mede

beoordeelden. De 213 ontvangen commentaren werden betrokken bij de definitieve versie.

Resultaten, overwegingen en aanbevelingen

Alle zwangerschappen kunnen beschreven worden als normaal gesitueerd, ectopisch of als zwangerschap met onbekende locatie (ZOL, in het Engels PUL: *pregnancy of unknown location*). Wereldwijd hanteert men de term normale intra-uteriene zwangerschap als het gaat om een gezonde zwangerschap. 'Normaal' impliceert dat foetale hartactie zichtbaar is en 'intra-uterien' dat de zwangerschap op de juiste plaats zit. De moeilijkheid is dat intra-uteriene ectopische zwangerschappen zoals een cervicale of intramurale zwangerschap ook in de uterus zitten en vaak hartactie vertonen: normale intra-uteriene zwangerschap dekt dus niet altijd de lading. Het niet bekend zijn met de diagnostische criteria voor deze problematiek kan leiden tot over- en onderbehandeling. Een fout positieve diagnose leidt tot afbreking van een gewenste zwangerschap, terwijl het missen van de diagnose tot maternale morbiditeit kan leiden door uitblijven van adequate en tijdige behandeling, met alle emotionele en medicolegale consequenties van dien.

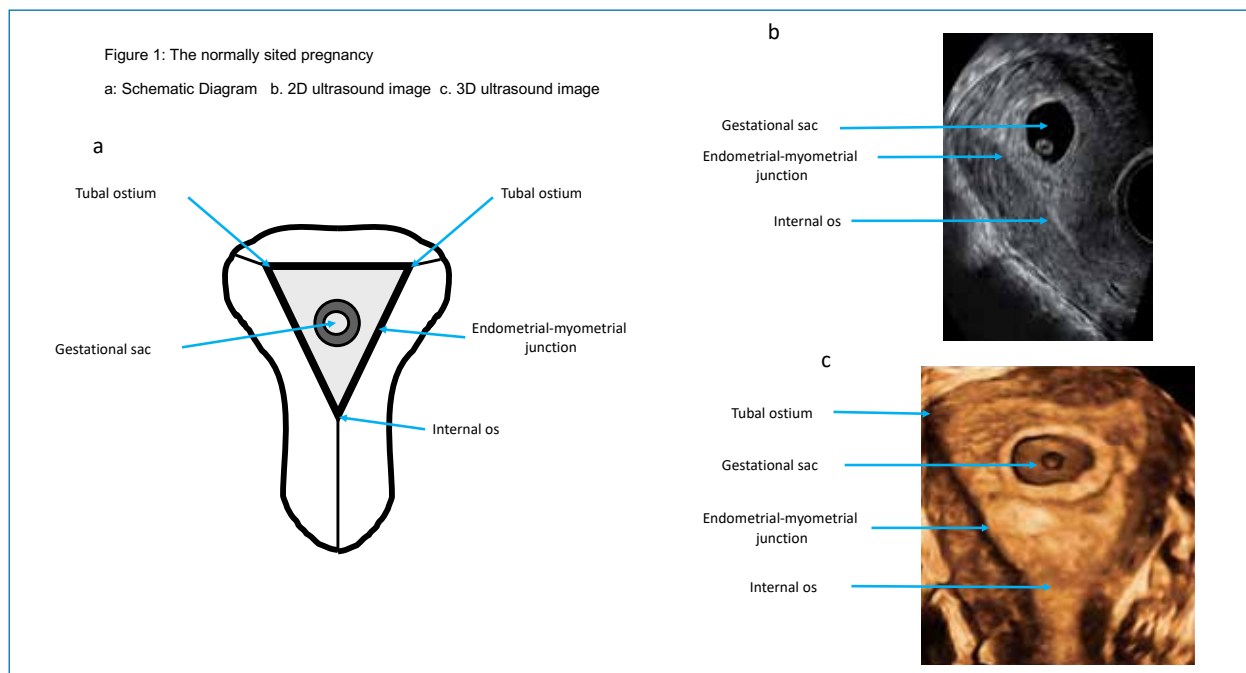
Plaats van de zwangerschap

Buitenbaarmoederlijke zwangerschap, ectopische zwangerschap en extra-uteriene graviditeit (EUG) zijn duidelijke veelgebruikte termen om een buiten het cavum uteri gesitueerde zwangerschappen aan te duiden. Een vergelijkbare algemeen geaccepteerde éénduidige term om een normaal in het cavum gesitueerde zwangerschap aan te duiden, ontbreekt echter. Daarvoor werden twee nieuwe opties gesuggereerd:

- *Entopic* (NL: entopisch) - van het oud Griekse en-, ento- (= binnen) + topos (= plaats), hetgeen betekent dat iets zich op de gebruikelijke plaats bevindt.
- *Eutopic* (NL: eutopisch) - van het oud Griekse eu- (= goed, juist) + topos (= plaats), hetgeen betekent dat een orgaan of lichaamsdeel zich op de juiste plaats bevindt/de juiste positie heeft.

De survey inventariseerde hoe men een normaal gesitueerde intra-uteriene zwangerschap bij voorkeur zou beschrijven. Onder de respondenten gaf 48% de voorkeur aan normaal gesitueerde intra-uteriene zwangerschap. Op de tweede en derde plaats volgden intra-uteriene zwangerschap (13%) en normaal gesitueerde zwangerschap (11%). Omdat de termen eutopic en entopic niet algemeen bekend zijn en om verwarring en fouten te voorkomen luidt het advies van de werkgroep om normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap te gebruiken.

Figuur 1. Normaal gesitueerde zwangerschap (normally sited pregnancy)



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

Vitaliteit van de zwangerschap

De enquête inventariseerde hoe men een normaal gesitueerde zwangerschap met echoscopisch zichtbare foetale hartactie bij voorkeur zou benoemen: hierbij gaf 40% de voorkeur aan *viabile*, 36% aan *live*, 15% aan *normal* en 9% aan iets anders. De werkgroep onderkende dat de term *viabile* (levensvatbaar) suggereert dat een foetus een stadium heeft bereikt met reële overlevingskansen bij eventuele geboorte. Daarom heeft de term *live* (levend) de voorkeur, met als alternatief de term *vital* (vitaal). Ook werd bediscussieerd welke terminologie van toepassing is indien een zwangerschap nog te pril is om foetale hartactie te kunnen waarnemen. Hoewel de term *pregnancy of uncertain viability* hierbij door sommigen gehanteerd wordt, bereikte de werkgroep consensus over de term *early normally-sited (eutopische) pregnancy* oftewel *vroege normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap*.

- **Consensus:** Een zwangerschap die gesitueerd is in het cavum uteri met foetale hartactiviteit, dient beschreven te worden als een vitale normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap.
- **Consensus:** Een zwangerschap gesitueerd in de uterus-holte zonder zichtbare foetus maar met de potentie zich normaal te ontwikkelen, dient beschreven te worden als een vroege normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap.

Miskraam

Miskraam is een specifieke term die algemeen gebruikt wordt om het verlies van een zwangerschap onder 22 weken amenorroeduur aan te geven zoals bevestigd door echoscopie of histologie. In de survey werd gevraagd of de term miskraam (*miscarriage*) gebruikt kan worden om zowel de

gezondheidstoestand als de locatie, namelijk een abnormale zwangerschap gesitueerd in het cavum uteri, aan te geven. Hiermee was 53% van de respondenten het sterk eens of eens, terwijl 37% het er (sterk) mee oneens was, terwijl 10% het eens noch oneens was. De werkgroep besloot unaniem dat gebruik van de term *tubal miscarriage* (tubaire miskraam of tubairabortus) verlaten dient te worden.

- **Consensus:** De term miskraam dient gereserveerd te worden voor een normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap met een amenorroeduur <22 weken met een abnormale ontwikkeling die leidt tot verlies van de zwangerschap.

Ectopische zwangerschap

De term ectopische zwangerschap was jarenlang synoniem aan extra-uteriene zwangerschap omdat de meeste in de tuba Fallopii gesitueerd zijn. Recent trad een sterke toename op van ectopische zwangerschappen gesitueerd buiten het cavum uteri maar binnen de uteruscontour, in het litteken of wondbed van chirurgische ingrepen zoals sectio caesarea, myomectomie en hysteroscopische chirurgie. Doordat deze uteriene ectopische zwangerschappen zich behalve in het myometrium vaak ook gedeeltelijk uitbreiden in het cavum uteri, kan differentiatie ten opzichte van normaal geïmplanteerde zwangerschappen lastig zijn. Daarbij zijn klinische verschijnselen soms minimaal of afwezig terwijl een vitale foetus bestaat.

Vitale en niet vitale ectopische zwangerschap

Indien een ectopische zwangerschap foetale hartactie vertoont, is vitale ectopische zwangerschap de juiste benaming. Maar als de zwangerschap niet vitaal is, dient de term tubaire miskraam of tubair-abortus vermeden te worden. De werkgroep stelt hiervoor de term *failing ectopic pregnancy*

voor. In het Nederlands is de directe vertaling mislukte of falende ectopische zwangerschap inmiddels in de NVOG-richtlijn vertaald met ectopische zwangerschap in regressie, zoals ook bij de subcategorie ZOL gebruikelijk is.

- **Consensus:** Indien een ectopische zwangerschap foetale hartactie vertoont, is vitale ectopische zwangerschap de juiste benaming.
- **Consensus:** Als de ectopische zwangerschap niet vitaal is, dient de term tubaire miskraam of tubair-abortus vermeden te worden.

De plaats van een ectopische zwangerschap

Het is belangrijk dat de plaats waar de ectopische zwangerschap zich bevindt zo precies mogelijk omschreven wordt, om de juiste behandeling te kunnen bepalen. Dit geldt bij uitstek voor de uteriene ectopische zwangerschappen waar de exacte locatie van de vruchtzak in het cavum uteri en de mate van myometriuminvasie bepalend zijn bij het aanbieden van een keuze tussen conservatieve en chirurgische behandeling.

Uteriene en extra-uteriene ectopische zwangerschappen

De enquête vroeg of men het eens was met de stelling dat ectopische zwangerschappen zowel intra-uterien als extra-uterien kunnen voorkomen. De meerderheid was het sterk eens (44%) of eens (35%) met deze stelling. De werkgroep kwam overeen dat zwangerschappen die buiten de uterus gesitueerd zijn in tuba, ovarium of abdominaal, geïnclassificeerd dienen te worden als extra-uteriene zwangerschappen. Zwangerschappen die intra-uterien gesitueerd zijn, maar die de grens tussen endometrium en myometrium (de junctionale zone) doorbreken, dienen geïnclassificeerd te worden als uteriene ectopische zwangerschappen.

- **Consensus:** Ectopische zwangerschappen dienen geïnclassificeerd te worden als uterien of extra-uterien.
- **Consensus:** De oude onderverdeling van ectopische zwangerschappen in tubair en niet-tubair dient verlaten te worden.

Angulaire zwangerschap

De term angulaire zwangerschap (*angular pregnancy*) was initieel gedefinieerd als implantatie van het embryo juist mediaal van de tuba-oorsprong, in de laterale hoek van het cavum uteri. Het is een slecht gedefinieerde entiteit terwijl de term ook inwisselbaar gebruikt wordt voor de interstitiële zwangerschap. Een recent onderzoek beschreef 22 casussen waarvan 80% resulteerde in een levend kind en 20% in een miskraam, zonder uterusruptuur, maternale sterfte, abnormale placentatie of hysterectomie.² De conclusie was dat een angulaire zwangerschap een variant is van de normaal geïmplanteerde intra-uteriene zwangerschap en geen ectopische zwangerschap. De werkgroep was het eens met de visie dat een angulaire zwangerschap geen klinisch relevante entiteit is, maar een hoog lateraal in het cavum uteri normaal geïmplanteerde zwangerschap. De werkgroep was unaniem van mening dat de term niet behulpzaam is en vermeden moet worden.

- **Consensus:** De term angulaire zwangerschap dient vermeden te worden.

Partiële versus complete ectopische zwangerschap

De enquête vroeg of men het eens was met de stelling dat bij alle intra-uteriene ectopische zwangerschappen onderscheid gemaakt moet worden tussen partiële en complete vormen om gemakkelijker tot de juiste beleidskeuze te komen. Een meerderheid van 57% was het hiermee eens (20% sterk mee eens, 37% eens). Er was brede acceptatie van het concept dat alle intra-uteriene ectopische zwangerschappen partieel of compleet kunnen zijn. De werkgroep was het eens over het feit dat intra-uteriene ectopische zwangerschappen die geheel beperkt zijn tot het myometrium zonder enige zichtbare uitbreiding naar het cavum uteri, beschreven dienen te worden als de complete variant. Zwangerschappen die voor een deel gesitueerd zijn in het myometrium, maar zich bovendien uitbreiden in de uterusholte, dienen benoemd te worden als partiële intra-uteriene ectopische zwangerschap. Een vergelijkbare indeling is van toepassing op de interstitiële zwangerschap, die eveneens compleet of partieel kan zijn, waarbij de partiële variant zich behalve in het interstitiële deel van de tuba ook in het cavum uteri uitbreidt via het tuba-ostium.

- **Consensus:** Zwangerschappen gelokaliseerd in cervix, sectiolitteken, uteruswand (intramuraal en het interstitiële deel van de tuba dienen beschreven te worden als compleet of partieel.

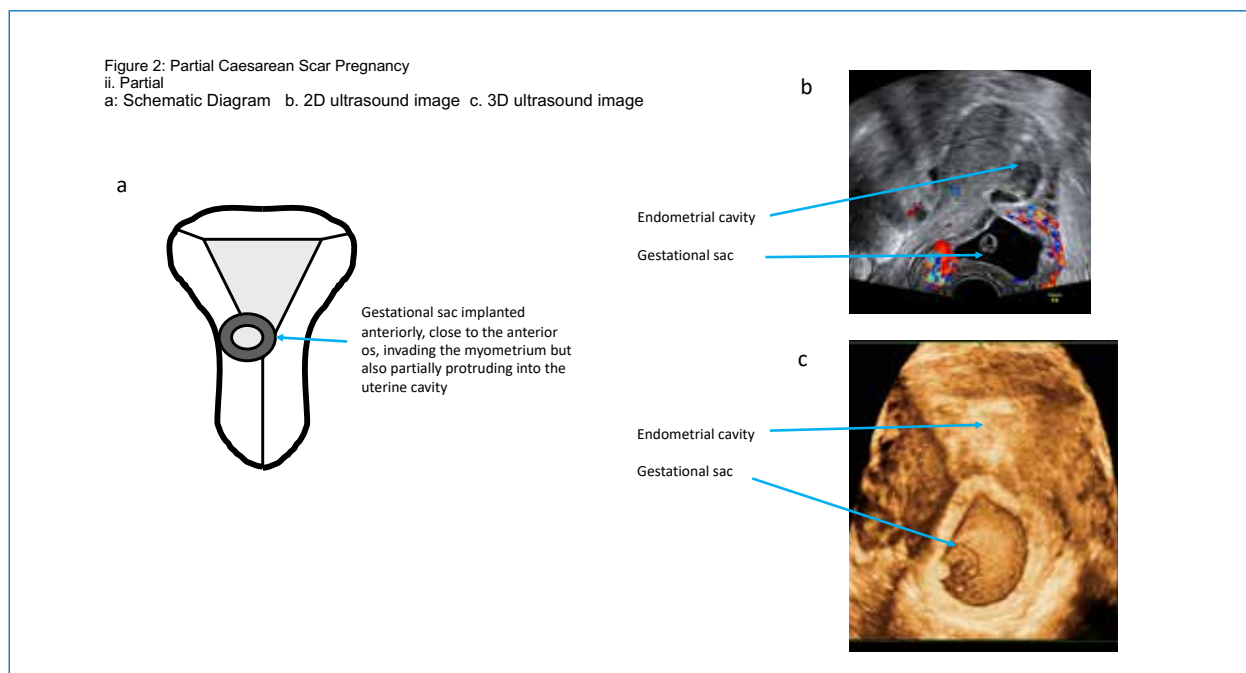
Uteriene ectopische zwangerschap

Alle uteriene ectopische zwangerschappen worden gekenmerkt door trofoblastinvasie voorbij de grens tussen endometrium/myometrium (*junctional zone*), maar niet buiten de peritoneale begrenzing van uterus en ligamentum latum. Afhankelijk van de voorgeschiedenis en de lokalisatie van de zwangerschap kan verder geïnclassificeerd worden in een litteken-, cervicale-, of intramurale zwangerschap. Het viscerale peritoneum wordt soms doorbroken tijdens een ruptuur, maar dit is een complicatie die zich bij alle ectopische zwangerschappen voordoet maar niet bijdraagt als classificerend kenmerk. Bij veel uteriene ectopische zwangerschappen invadeert de zwangerschap slechts gedeeltelijk het myometrium en in dat geval dient dit benoemd te worden als partiële sectiolitteken, partiële cervicale of partiële intramurale zwangerschap, ongeacht de diepte van invasie.

Sectiolittekenzwangerschap

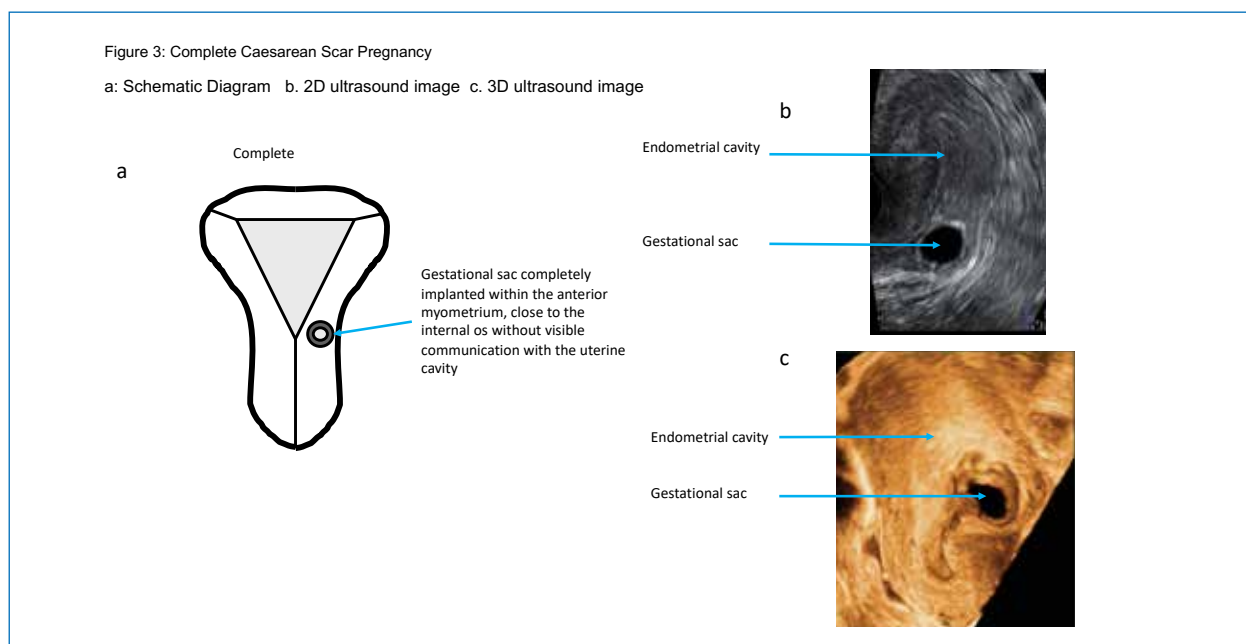
Een sectiolittekenzwangerschap (*Caesarean scar pregnancy*) is een zwangerschap ingenesteld in het dwarse litteken in het onderste uterussegment van een sectio caesarea. Ook de term nichezwangerschap wordt gebruikt. Deze algemeen geaccepteerde klinische entiteit wordt gedefinieerd door de volgende kenmerken: De vruchtzak is laag in de uterusvoorzijde gelokaliseerd nabij het ostium internum, met trofoblastinvasie van het myometrium. Het ostium internum is lastiger herkenbaar bij toenemende zwangerschapsduur. De arteria uterina betreedt de uterus ter hoogte van het ostium internum en kan met kleurendoppler dienen als oriëntatiepunt. Kleurendoppler is eveneens behulpzaam bij het vaststellen van functionele placentacirculatie, waarmee het onderscheid gemaakt wordt tussen een sectiolittekenzwangerschap

Figuur 2. Partiële sectiolittekenzwangerschap (Partial caesarean scar pregnancy)



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

Figuur 3. Complete sectiolittekenzwangerschap (Complete caesarean scar pregnancy)



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

gerschap en een miskraam die in de cervix bleef hangen. De meeste sectiolittekenzwangerschappen zijn partieel, waarbij transcervicale chirurgische evacuatie vaak mogelijk is

Cervicale zwangerschap

Een cervicale zwangerschap is ingenesteld in het myometrium/cervicale stroma onder het niveau van het ostium internum. De volgende echoscopische criteria kunnen gebruikt worden voor de diagnose:

- aanwezigheid van een vruchtzak onder het niveau van het ostium internum,
- afwezigheid van het *sliding sign* (het door manipulatie met de echoprobe heen en weer glijden van de vruchtzak ten opzichte van de omgeving, wijzend op een losliggende vruchtzak/miskraam),
- actieve placentacirculatie rondom de vruchtzak vastgesteld met kleurendoppler.

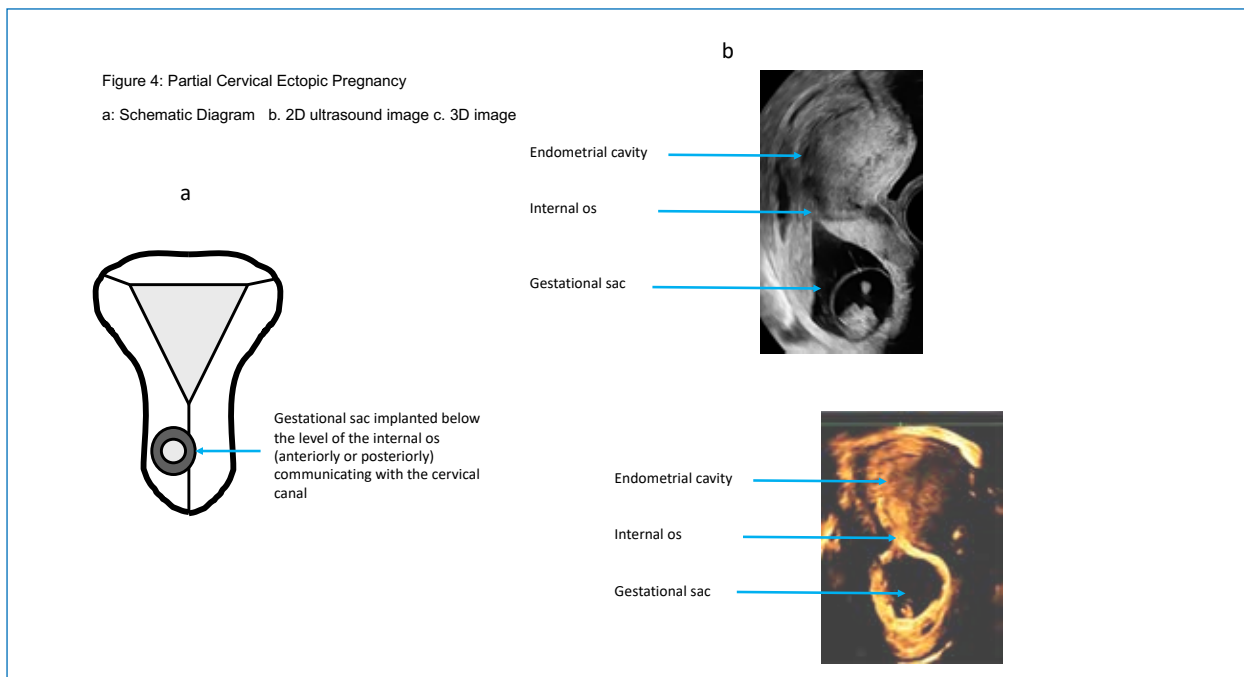
Alle posterieur gelokaliseerde zwangerschappen dienen als cervicaal geclassificeerd te worden, ongeacht een eventueel doorgemaakte keizersnede. Bij anterieure zwangerschappen bij vrouwen met een doorgemaakte keizersnede bestaat natuurlijk wel de differentiaaldiagnose sectiollittekenzwangerschap. Ook de cervicale zwangerschap kan onderverdeeld worden in partieel en compleet, afhankelijk van het al dan niet bestaan van uitbreiding in het cervicale kanaal. De

behandeling verschilt niet of nauwelijks van die van sectiollittekenzwangerschappen (figuur 4 en 5).

Intramurale zwangerschap

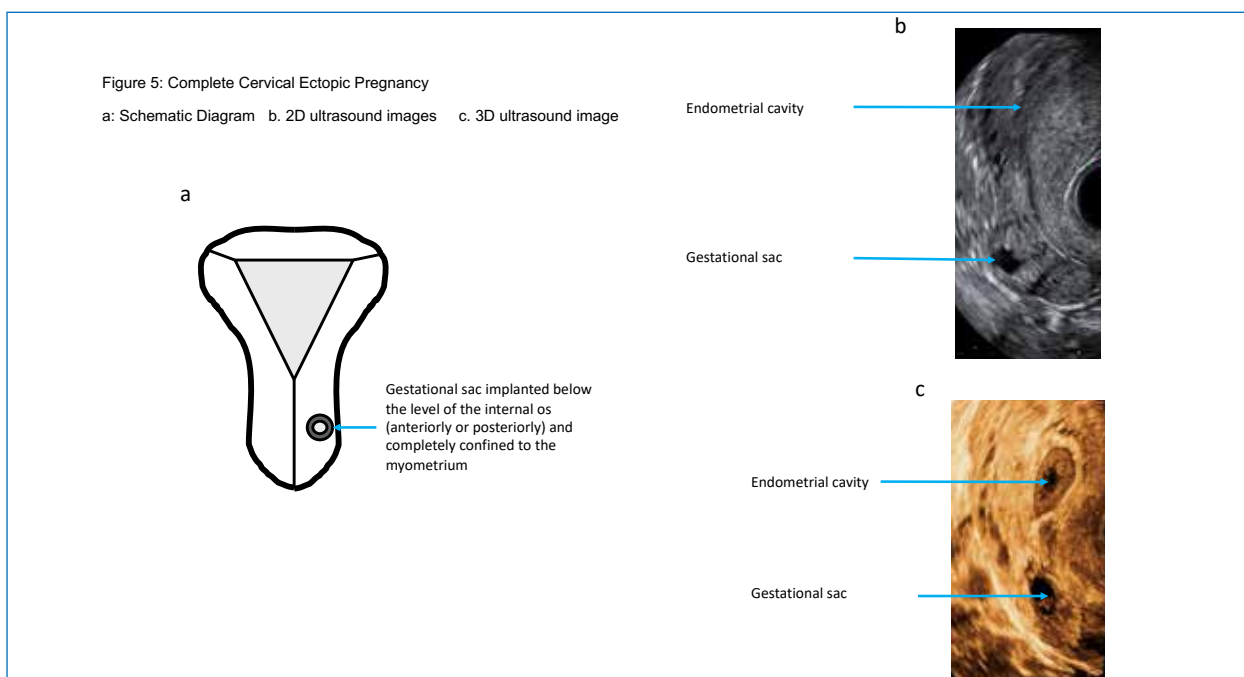
Intramurale zwangerschappen zijn zeldzaam. Ze zijn gesitueerd boven het ostium internum, wat ze onderscheidt van de cervicale- en sectiollittekenzwangerschap. Karakteristiek treden ze op na een eerdere myomectomie, maar ook na een

Figuur 4. Partiële cervicale zwangerschap (Partial cervical ectopic pregnancy)



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

Figuur 5. Complete cervicale ectopische zwangerschap

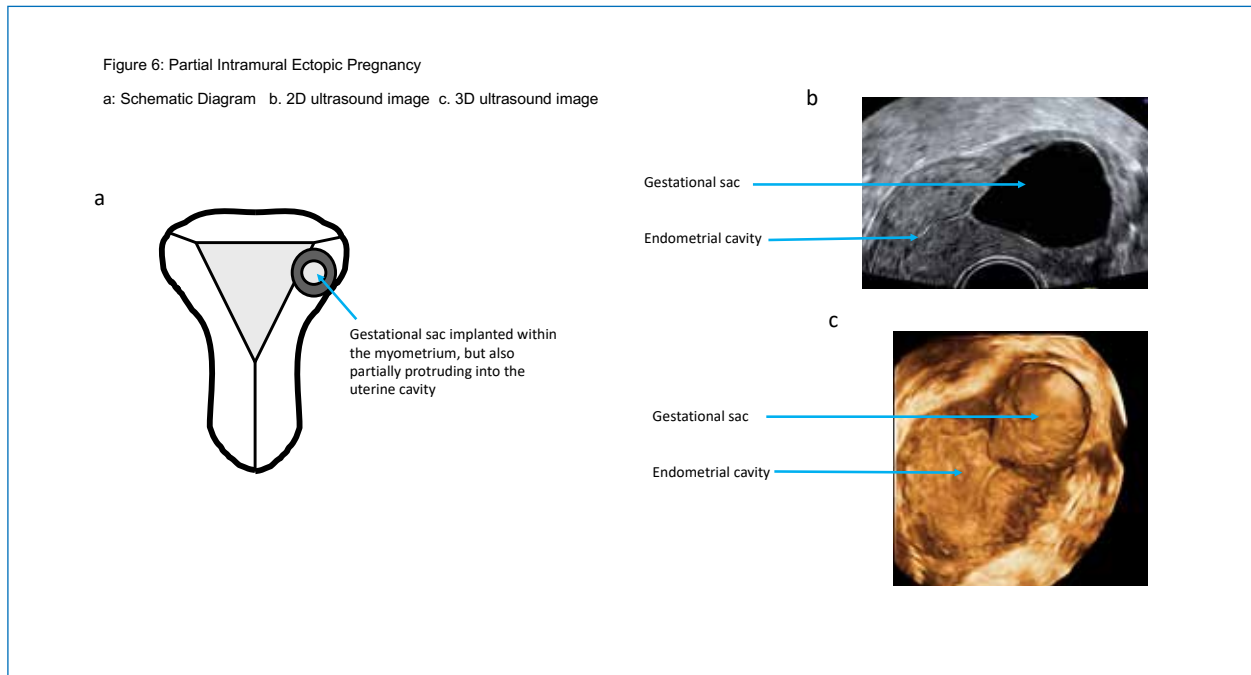


(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

uterusperforatie of een corporele sectio caesarea. De lokalisatie is variabel zodat het directe verband met eerdere ingrepen lastig is vast te stellen. Daarom dienen deze zwangerschappen geïnclassificeerd te worden als intramurale zwangerschappen. Incidenteel zijn intramurale zwangerschappen beschreven in een adenomyosishaard. Intramurale zwangerschappen kunnen overal in de uteruswand voorkomen en dat maakt het lastig om ze op te sporen in vergelijking tot de

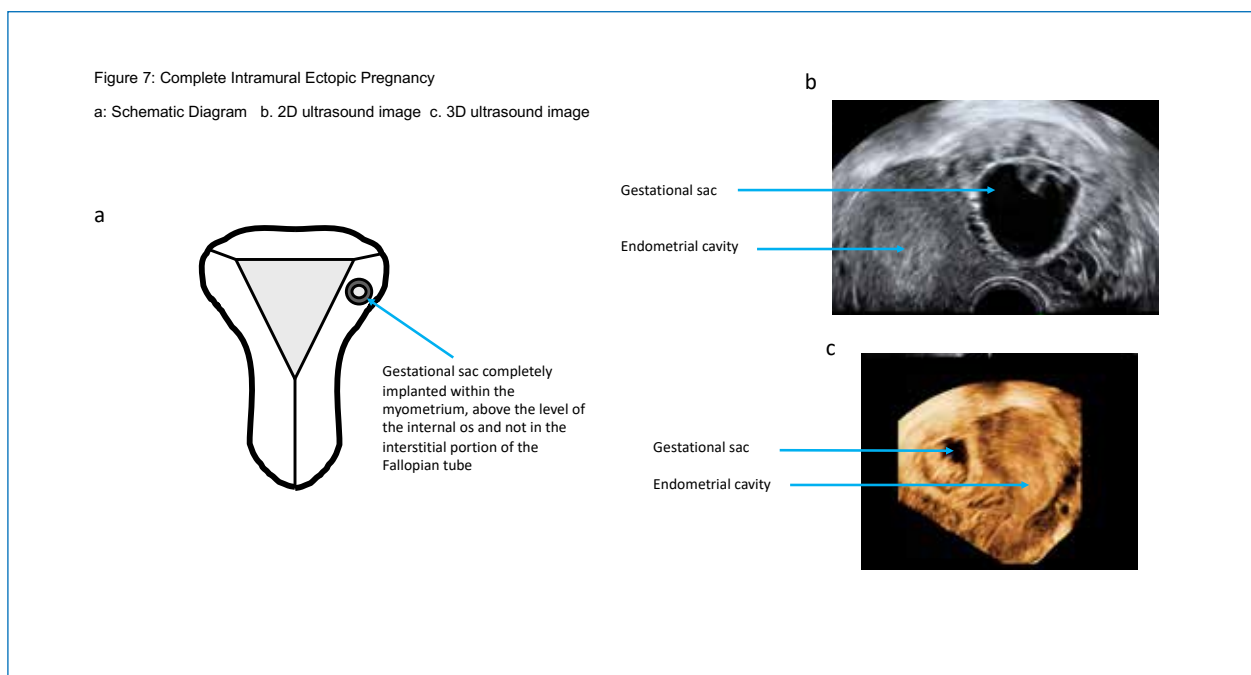
andere litteken-gerelateerde zwangerschappen in cervix of sectiолitteken. Het typerende kenmerk is trofoblastingroei tot voorbij de junctional zone en dit alles boven het ostium internum. Ook hier wordt onderscheid gemaakt tussen de complete en partiële variant. Adenomyosis en cysteus gedegenereerde myomen lijken soms op een lege vruchtzak in de uteruswand. Differentiatie is meestal mogelijk met kleuren-doppler door de intensievere vascularisatie rond een vrucht-

Figuur 6. Partiële intramurale ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

Figuur 7. Complete intramurale ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

zak. De enquête vroeg hoe men een zwangerschap zou beschrijven die de grens tussen endometrium en myometrium overschrijdt en invasief het myometrium van het corpus uteri ingroeit. De meerderheid opteerde voor intramurale zwangerschap (57%) en 38% voor corporele intramurale zwangerschap.

De werkgroep bereikte consensus over de beschrijving en subklassen van sectiolitteken- en cervicale zwangerschappen. De werkgroep moest tijdens de discussie erkennen dat er geen internationale consensus bestaat voor criteria voor de diagnose sectiolittekenzwangerschap. De werkgroep besloot daarom de richtlijn over de diagnostiek en behandeling van de ectopische zwangerschap van The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) te volgen.³

Ectopische zwangerschappen die het myometrium invaderen boven het ostium internum zijn erg zeldzaam en worden niet gedekt in bestaande richtlijnen. De werkgroep bediscussieerde de voordelen van de term intramurale corporele zwangerschap versus intramurale zwangerschap en verkoos de laatste optie, gezien de uitslag van de survey waaruit een sterke voorkeur sprak voor intramurale zwangerschap.

- **Consensus:** De term intramurale zwangerschap dient gebruikt te worden voor een zwangerschap gelokaliseerd in de uterus, die door de endometrium-myometriumgrens heen het myometrium van het corpus uteri ingroeit.
- **Consensus:** De termen sectiolittekenzwangerschap en cervicale zwangerschap dienen gebruikt te worden voor het beschrijven van zwangerschappen die het myometrium ingroeien nabij of onder het ostium internum. De sectiolittekenzwangerschap implanteert anterieur in het al dan niet zichtbare litteken van de dwarse incisie in het onderste uterussegment, terwijl cervicale zwangerschappen zowel aan de voor- als achterzijde gelokaliseerd kunnen zijn.

Extra-uteriene ectopische zwangerschappen

Tubaire ectopische zwangerschap

Anatomisch is de tuba uterina een holle structuur die zich uitstrekt van het uteriene tuba-ostium tot aan het laterale fimbriële uiteinde. Een vruchtzak kan zich over dit hele traject innestelen. Afhankelijk van hun plaats kunnen tubaire zwangerschappen ingedeeld worden in interstitieel, istmisch en ampullair. Een fimbriële ectopische zwangerschap kan uitsluitend vastgesteld worden tijdens operatie en is echoscopisch niet te onderscheiden van de ampullaire variant. Aangezien de behandeling in essentie hetzelfde is, besloot de werkgroep alleen de ampullaire ectopische zwangerschap op te nemen in de classificatie.

Tubaire zwangerschappen die dichtbij de uterus gelokaliseerd zijn, hebben meer kans om een vitale foetus te bevatten en zich verder te ontwikkelen, hetgeen de kans op ernstige complicaties vergroot. Dit vormde de reden om ze als aparte entiteit te beschouwen ten opzichte van meer distaal in de tubawand ingenestelde istmische en ampullaire ectopische zwangerschappen. Verbeteringen in de echodiagnostiek en chirurgische behandeling maken dit onderscheid achterhaald en de werkgroep stelt voor om alle ectopische zwan-

gerschappen in het verloop van de tuba uterina te classificeren als tubaire ectopische zwangerschappen. Bovendien ontwikkelen interstitiële zwangerschappen zich vaak geleidelijk naar lateraal tot in de istmus van de tuba, terwijl zwangerschappen die tot het interstitiële deel van de tuba beperkt blijven zeldzaam zijn.

Een doorslaggevend echoscopisch kenmerk van de interstitiële ectopische zwangerschap is het echoscopisch vaststellen van een dun stukje interstitiële tuba tussen de mediale begrenzing van de vruchtzak en de laterale begrenzing van het cavum uteri. Dit noemt men *the interstitial line sign* (het interstitiële streepjesteek, figuur 8).⁴ Bovendien moet de vruchtzak minstens voor een deel omgeven zijn door myometrium.

Interstitiële ectopische zwangerschappen die beperkt zijn tot het interstitiële deel van de tuba, zijn meestal relatief klein en lastig te herkennen bij laparoscopie. De meeste interstitiële zwangerschappen breiden zich uit in het istmische deel van de tuba, waardoor ze gemakkelijker herkenbaar en chirurgisch behandelbaar zijn.

In zeldzame gevallen breidt een interstitiële ectopische zwangerschap zich uit naar mediaan richting cavum uteri, zodat de vruchtzak hoog lateraal in het cavum uteri kan uitpuilen. Deze partieel interstitiële zwangerschap is moeilijk te differentiëren van de lateraal ingenestelde normaal gesitueerde (eutopische) zwangerschap.

Een ectopische zwangerschap dichtbij de uterus die niet omgeven is door myometrium, zou beschreven kunnen worden als istmisch, terwijl een zwangerschap die dicht bij het ovarium gelegen is suggestief is voor een ampullaire tubaire zwangerschap (figuren 10 en 11).

In de survey werd apart gevraagd of men akkoord ging met de stelling dat de interstitiële, de istmische en de ampullaire ectopische zwangerschap benoemd zou moeten worden als tubaire ectopische zwangerschap. Ruim 60% van de respondenten was het eens met deze stelling voor alle drie varianten.

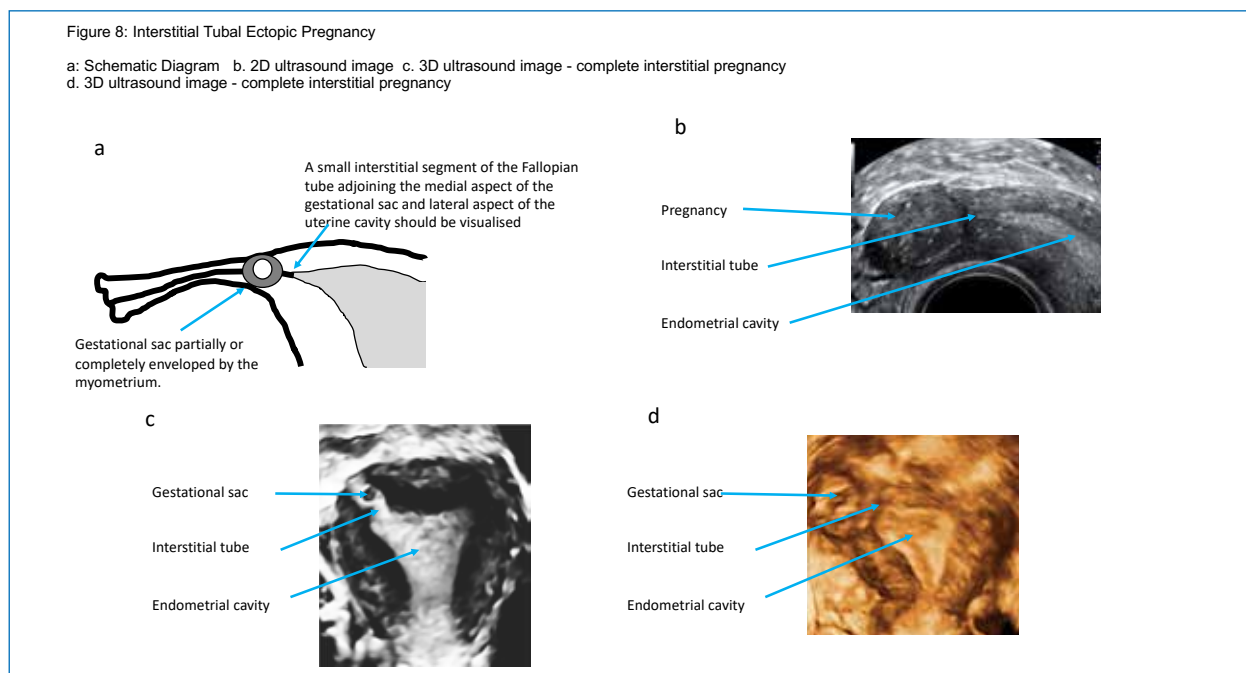
De werkgroep beseft dat er bezorgdheid kan ontstaan over de herindeling van de interstitiële ectopische zwangerschap naar zijn nieuwe classificatie als tubaire ectopische zwangerschap, omdat dit afwijkt van de actuele klinische praktijk. Tijdens de discussie in de werkgroep werd echter al snel duidelijk dat de leden deze verandering toejuichten, omdat die recht doet aan de anatomie van de tuba. Er bestond consensus dat de nieuwe classificatie van de interstitiële zwangerschap een meer terughoudende chirurgische benadering zou kunnen faciliteren en het gebruik van een wigexcisie uit de uteruswand zou ontmoedigen, temeer omdat deze ingreep geassocieerd is met meer intra- en postoperatieve complicaties.⁵

- **Consensus:** Tubaire ectopische zwangerschappen dienen beschreven te worden als interstitieel, istmisch of ampullair.

Ovariële zwangerschap

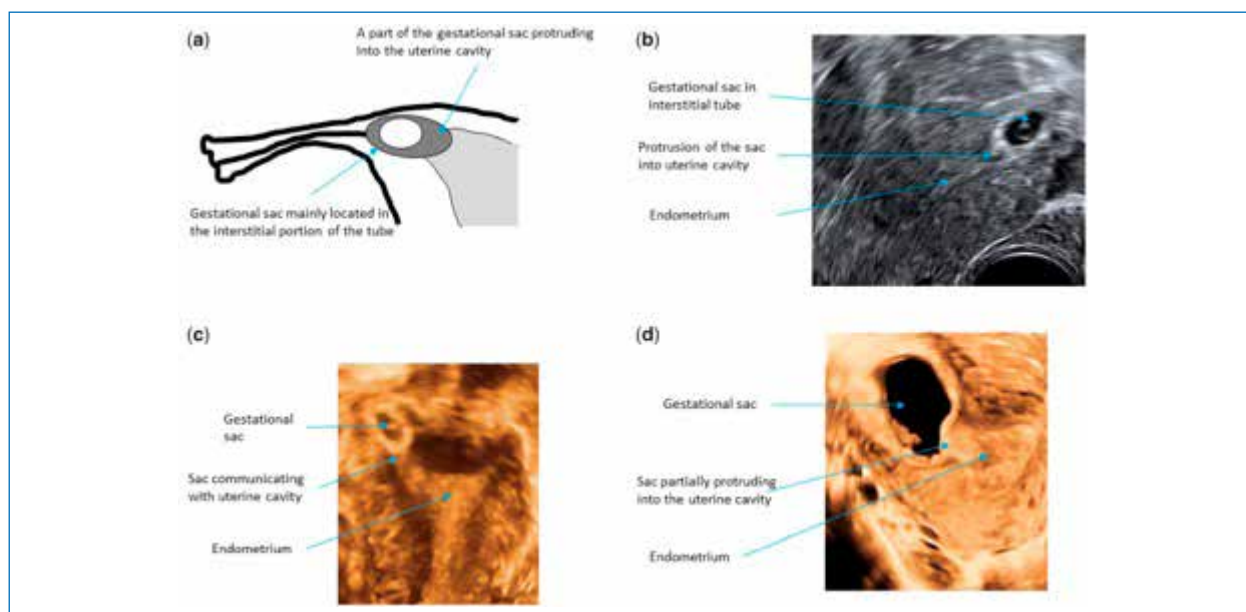
Een ovariële zwangerschap is partieel of totaal gelokaliseerd in het ovariële parenchym. Meestal is de ovariële zwanger-

Figuur 8. Interstitiële tubaire ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie van een ectopische zwangerschap beperkt tot de interstitiële tuba, (d) 3D-echoscopie van een buiten de uteruscontour uitpuilende interstitiële tubaire zwangerschap

Figuur 9. Partiële interstitiële ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie van een ectopische zwangerschap beperkt tot de interstitiële tuba; (d) 3D-echoscopie van een verder gevorderde zwangerschap

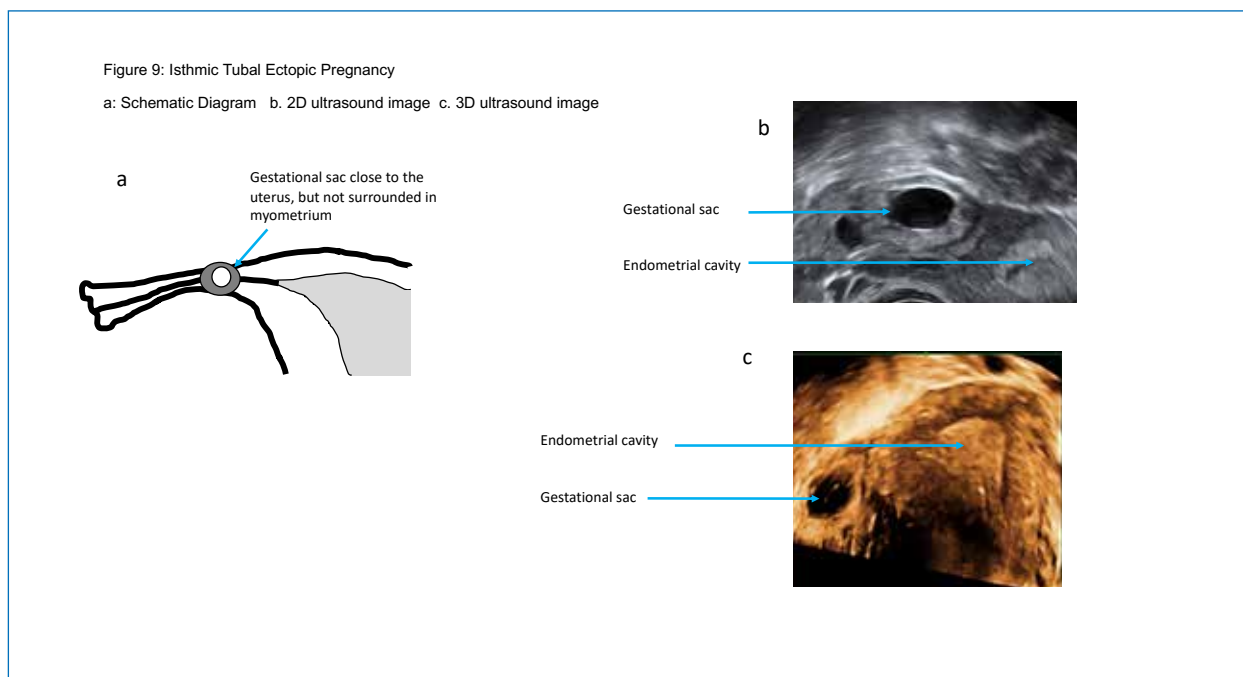
schap ipsilateraal aan het corpus luteum. De doorslaggevende bevinding is dat de zwangerschap niet gescheiden kan worden van het ovarium tijdens manipulatie met de vaginale echo-probe. Dit verschijnsel is echter niet geheel specifiek, omdat dit ook voorkomt bij tubaire zwangerschappen die gefixeerd zijn aan de uterus of het ovarium. Kleine zwangerschappen zijn makkelijker herkenbaar en betrouwbaarder vast te stellen dan grote en gerupteerde varianten. Kleine vruchtzakjes

zonder foetus of dooierzak kunnen sterk lijken op een corpus luteum. Hoewel trofoblast meestal echogener is dan een corpus luteum, kan met kleurendoppler behalve van het corpus luteum soms een tweede gebied met verhoogde vasculariteit in het ovarium aangetoond worden (figuur 12).

Abdominale zwangerschap

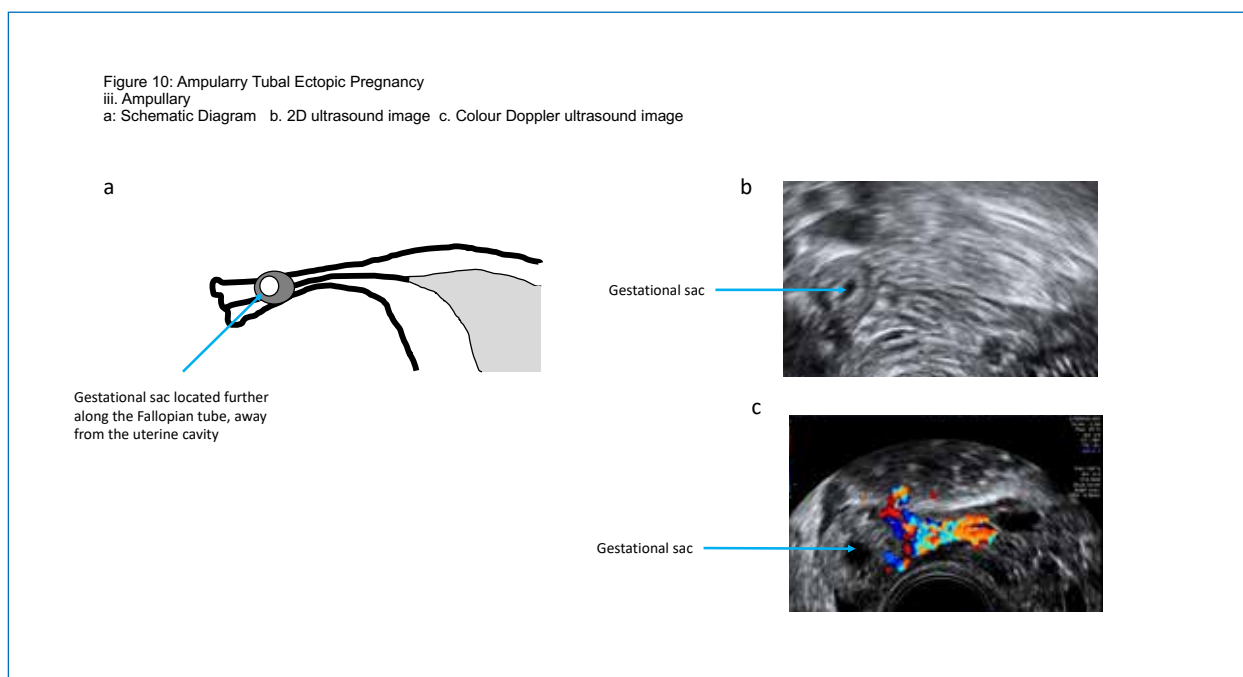
Een abdominale zwangerschap ontstaat door innesteling in

Figuur 10. Istmische tubaire ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

Figuur 11. Ampullaire tubaire ectopische zwangerschap

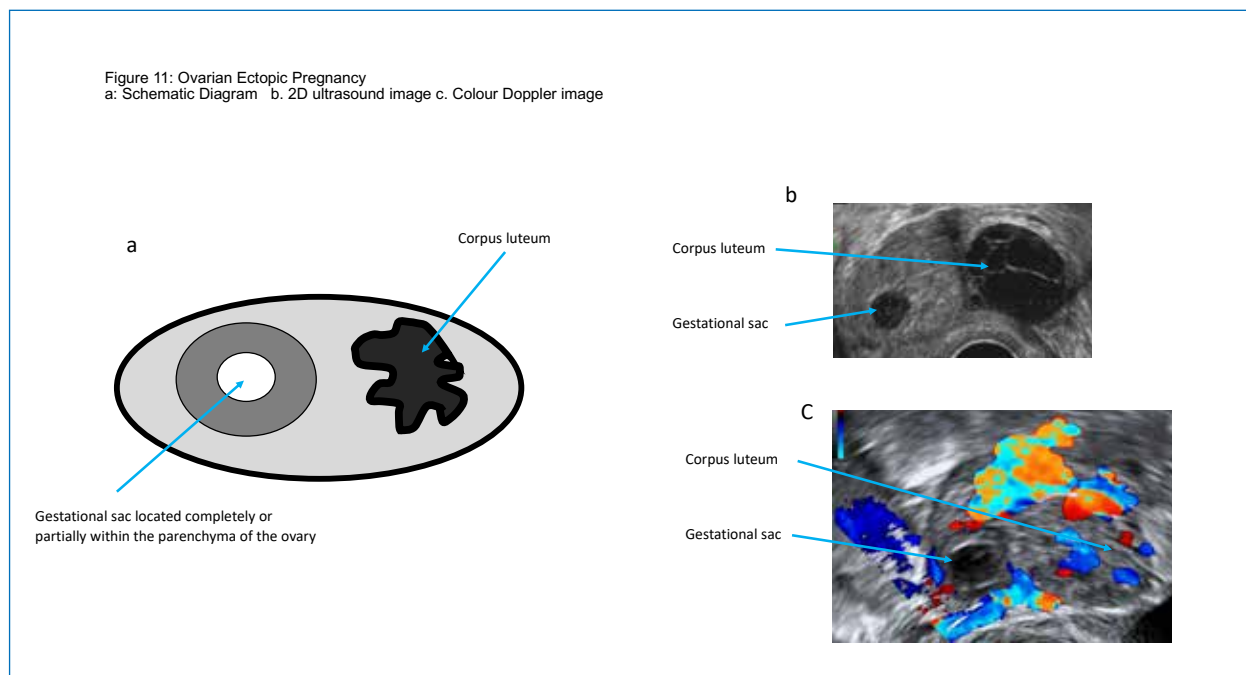


(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 2D-echoscopie met kleurdoppler

de buikholte buiten de uterus, tubae en ovaria. Bij een primaire abdominale zwangerschap is de oorspronkelijke plaats van innesteling de buikholte. Secundair abdominale zwangerschappen ontstaan via een tubaruptuur of na uitdrijving van de zwangerschap via het fimbriale uiteinde van de tuba, waarna re-implantatie in de buikholte plaatsvindt. De meest gebruikelijke plaatsen van innesteling zijn het ligamentum latum, het cavum Douglasi, de plica vesico-uterina en het bui-

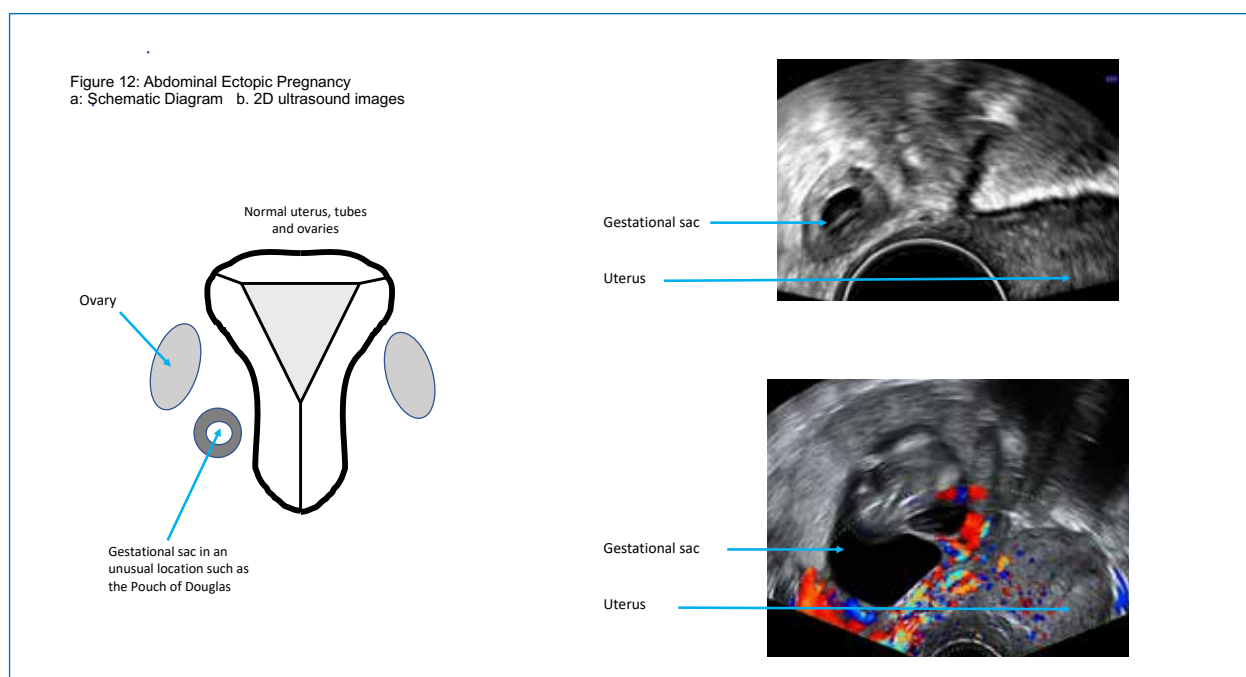
tenoppervlak van een tuba of de uterus. Vroege abdominale zwangerschappen zijn vaak moeilijk vast te stellen. Als regel bestaat een lege uterus en is ook in de tubae en ovaria geen zwangerschap te zien. Men dient de diagnose te vermoeden indien een vruchtzak zichtbaar is in het cavum Douglasi, op het blaasperitoneum of tussen darmlijzen (figuur 13). Ook hierbij is kleurdoppler een handige toevoeging om verhoogde doorbloeding rond de trofoblast te bevestigen.

Figuur 12. Ovariële ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 2D-echoscopie met kleurendoppler

Figuur 13. Abdominale ectopische zwangerschap



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 2D-echoscopie met kleurendoppler

Rudimentaire hoornzwangerschap

Hierbij bestaat een zwangerschap in de rudimentaire hoorn van een uterus unicornis. Ondermeer de RCOG classificeert deze ectopische zwangerschap als *cornual pregnancy* (cornuale zwangerschap). Zoals eerder vermeld wordt deze term in de praktijk voor zwangerschappen op verschillende locaties gebruikt, zowel normaal als ectopisch, zodat de werkgroep besloot de term te verlaten zoals eerder gesuggereerd

door Baltarowich.⁶ Rudimentaire hoornzwangerschappen zijn zeldzaam met een gerapporteerde incidentie van 1 op 75.000 à 100.000 zwangerschappen. Indien de afwijking niet vroeg gediagnostiseerd wordt, kan de zwangerschap tot ruim in het tweede trimester doorgroeien, hetgeen vaak leidt tot acute hevige pijn ten gevolge van een ruptuur van de rudimentaire uterushoorn.

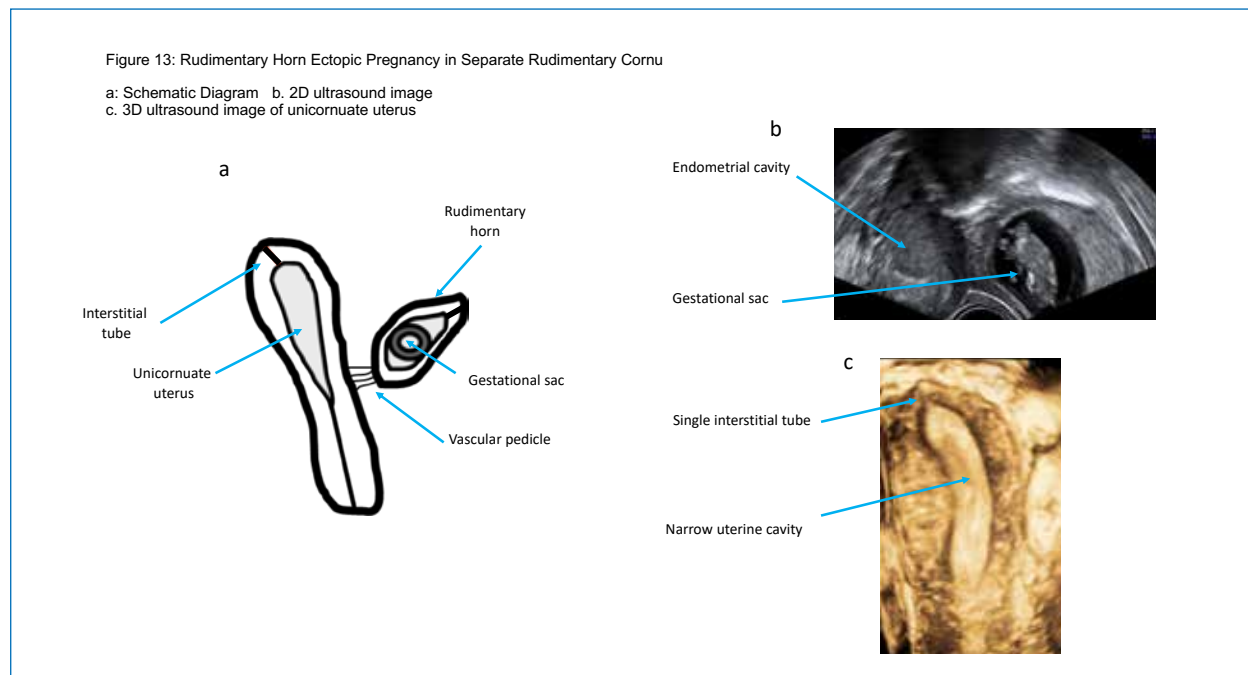
De volgende echoscopische criteria dienen gebruikt te worden bij het stellen van de diagnose van een rudimentaire hoornzwangerschap:

- Visualisatie van een enkele interstitiële lijn als teken van de aanwezigheid van slechts 1 tuba in de (niet zwangere) uterus unicornis.
- De vruchtzak is apart zichtbaar en separaat beweeglijk van het cavum uteri van de uterus unicornis.

- De vruchtzak is geheel omgeven door myometrium.
- Soms bestaat een vaatverbinding tussen de rudimentaire hoornzwangerschap en de uterus unicornis.

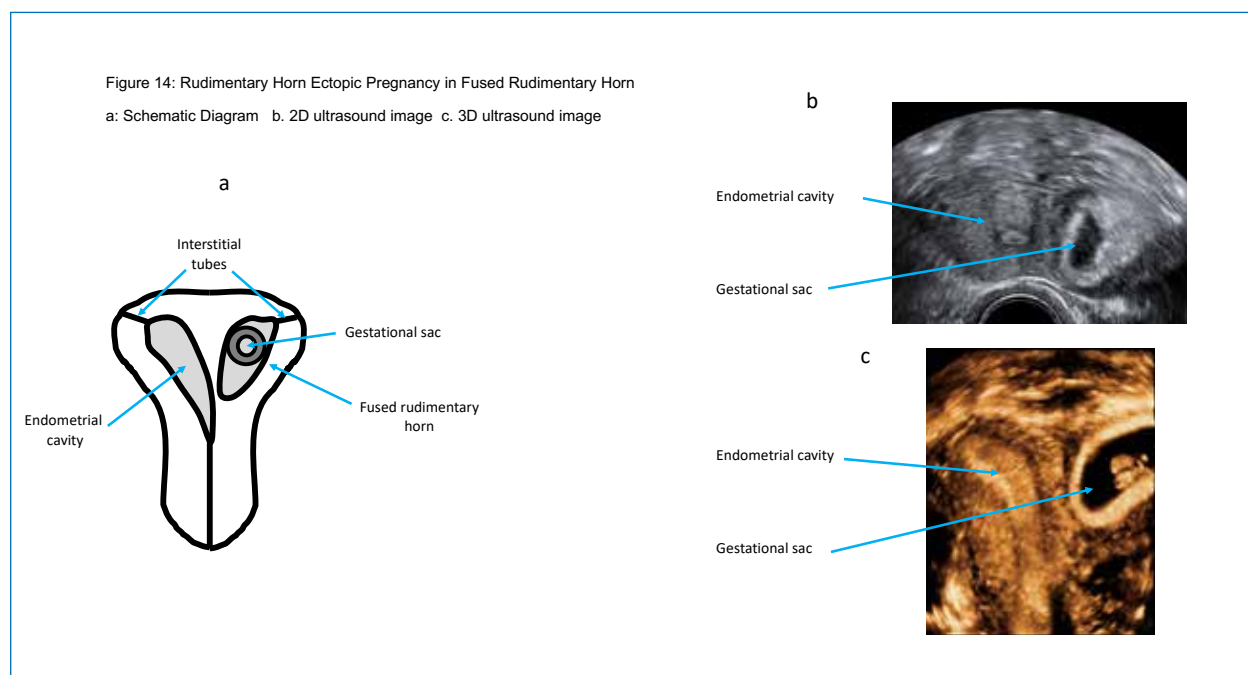
De diagnose kan lastig zijn indien de beide uterushoornen gefuseerd zijn en de buitencontour van de uterus normaal glad is (Robert's uterus). In deze situatie bestaat de enige manier om de diagnose zeker te stellen uit het aantonen van de afwezigheid van een verbinding tussen het cervicale

Figuur 14. Rudimentaire hoornzwangerschap in separate niet-communiserende rudimentaire uterushoorn



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie van de (niet zwangere) uterus unicornis

Figuur 15. Rudimentaire hoornzwangerschap in gefuseerde niet-communiserende rudimentaire uterushoorn



(a) schematisch, (b) 2D-echoscopie, (c) 3D-echoscopie

kanaal en de zwangere uterus. De diagnose van deze afwijking is moeilijk indien het bestaan van een uterusanomalie niet tevoren bekend is. De rudimentaire hoorn met daarin de zwangerschap groeit snel, waardoor het vaak onmogelijk wordt om te differentiëren ten opzichte van een uterus septus of uterus bicornis.

De survey stelde de vraag of men het eens was met de beweringen dat een intra-uteriene zwangerschappen gesitueerd kan zijn in een abnormale uterus, abnormaal gesitueerd kan zijn in het cavum uteri of correct gesitueerd kan zijn in de uterus. De meeste respondenten (> 80%) waren het met alle drie eens. Sommige werkgroepleden hadden aanvankelijk bedenkingen bij de tweede bewering die stelt dat een zwangerschap abnormaal gesitueerd kan zijn binnen het cavum uteri. Zo werd gesteld dat sommige laag in het cavum uteri gesitueerde zwangerschappen beschouwd kunnen worden als precursor van een placenta praevia. Na discussie besloot de werkgroep alle zwangerschappen binnen de contouren van het cavum uteri te beschrijven als normaal gesitueerd, met als enige uitzondering de zwangerschap in een rudimentaire uterus, die feitelijk gesitueerd is in het cavum van een abnormaal gevormde uterus. Zwangerschappen in andere vormen van congenitale uterusanomalie, zoals de uterus septus, bicornis, didelphys en eventuele andere, dienen zolang de zwangerschap niet in een rudimentaire hoorn zit, niet als ectopische zwangerschap benoemd te worden zolang de grens (*junctional zone*) tussen endometrium en myometrium niet doorbroken wordt.

- **Consensus:** Alle zwangerschappen binnen de contour van het cavum uteri dienen geïnclassificeerd te worden als normaal gesitueerd ongeacht het bestaan van een eventu-

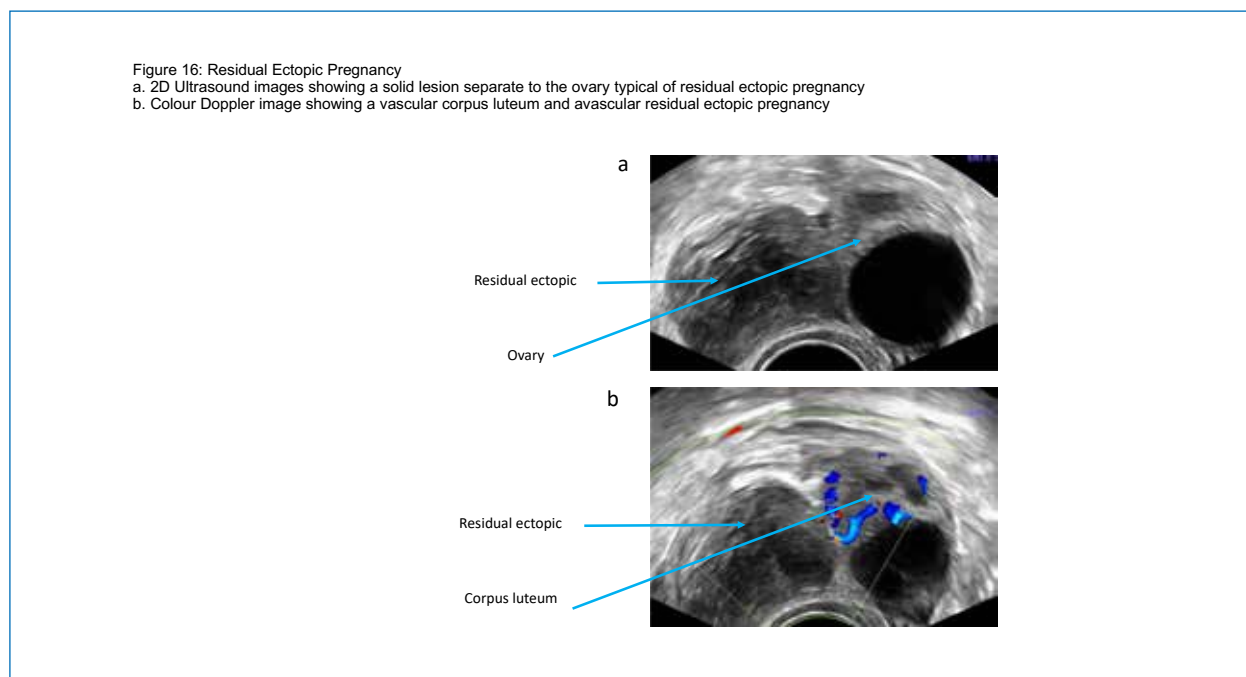
ele uterusanomalie. De enige uitzondering is de zwangerschap in een rudimentaire hoorn bij een uterus unicornis, die geïnclassificeerd dient te worden als rudimentaire hoornzwangerschap.

Restant ectopische zwangerschap (residual ectopic pregnancy)

Een ectopische zwangerschap kan echoscopisch zichtbaar blijven, ook als de serum-hCG-spiegel gedaald is tot niet-zwangere waarden. Aanvankelijk heeft dit een hyper-echogeen aspect, maar geleidelijk verandert het in een meer solide hypo-echogene structuur met spaarzame vascularisatie bij onderzoek met kleurendoppler. De survey stelde de vraag of de term chronische ectopische zwangerschap in de dagelijkse praktijk gebruikt zou moeten worden en in welke omstandigheden deze term van toepassing zou zijn.

De term chronische ectopische zwangerschap werd sterk afgekeurd door de werkgroepleden, hoewel de term in de praktijk soms weldegelijk wordt gebruikt, maar voor geheel verschillende situaties. Bovendien bestond uitgesproken bezorgdheid over de term chronisch, omdat die de suggestie kan wekken dat het een voortslepende ongeneeslijke aandoening betreft. De werkgroep kwam overeen om de term chronisch te laten vervallen en bediscussieerde enkele alternatieven waaronder non-actieve, partieel geresorbeerde, niet-functionele, restant, en persisterende ectopische zwangerschap. Uiteindelijk werd gekozen voor de term *residual ectopic pregnancy* (restant ectopische zwangerschap), omdat deze term duidelijk, acceptabel voor patiënten en collega's en vertaalbaar is voor niet-Engelssprekenden.

Figuur 16. Restant ectopische zwangerschap



(a) De 2D-echoscopie toont een solide laesie separaat van het ovarium, typisch voor een restant ectopische zwangerschap.
 (b) De 2D-echoscopie met kleurendoppler toont een gevasculariseerd corpus luteum en een vaatarme restant ectopische zwangerschap.

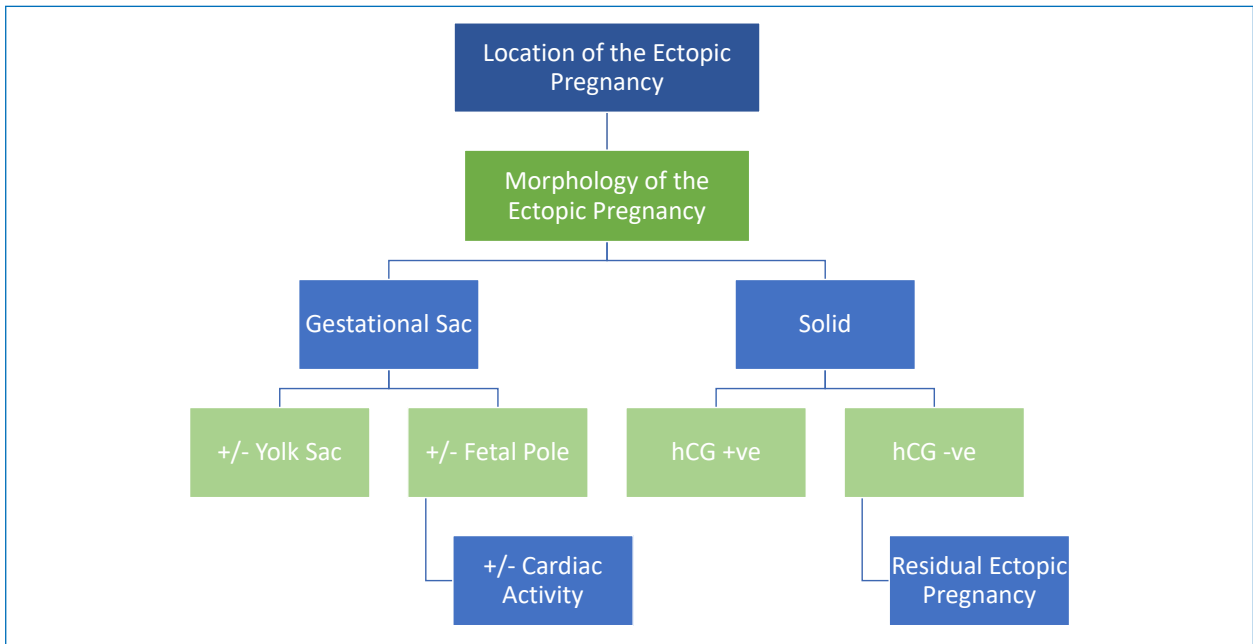
- **Consensus:** De term restant ectopische zwangerschap (residual ectopic pregnancy) dient gebruikt te worden bij een discrete echoscopisch zichtbare massa, bij een vrouw met een negatieve zwangerschapstest.
- **Consensus:** De term chronische ectopische zwangerschap dient niet gebruikt te worden in de klinische praktijk.

Kwalitatieve en kwantitatieve beschrijving van de ectopische zwangerschap

Morfologie van de ectopische zwangerschap

Na het vaststellen van de lokalisatie van een zwangerschap is het van belang commentaar te geven over de morfologie. Net zoals gebruikelijk is bij intra-uteriene zwangerschappen dient men te documenteren of er een vruchtzak, een dooierzak en een foetale pool al dan niet met foetale hartactie is. In geval van een ectopische zwangerschap bestaat soms een

Figuur 17. Stroomdiagram voor het evalueren van de morfologie van een ectopische zwangerschap



Figuur 18. Hoe meet men echoscopische de grootte van een ectopische zwangerschap?

Morphology of the ectopic pregnancy	Transverse plane (measurements in mm)	Longitudinal plane (measurements in mm)
Solid Swelling Shown in blue Measure outer diameter (from outside to outside)		
Gestational sac Shown in white Measure size of sac from inner diameter to inner diameter and size of overall swelling as above ± yolk sac ± fetal pole.	 	
Haematosalpinx Shown in grey Measure haematosalpinx diameter from inside to inside, plus size of solid swelling within the tube ± yolk sac ± fetal pole.		

soliede massa. De figuur toont hoe men de morfologie van een ectopische zwangerschap opmeet (figuur 17).

De verdere klinische evaluatie die dient moet vinden, valt buiten de scope van dit document over terminologie.

Opmeten van de ectopische zwangerschap

Ectopische zwangerschappen dienen ook in drie loodrecht op elkaar staande vlakken gemeten te worden (figuur 18)

1. De buitenmaten van de trofoblast dienen steeds vastgelegd te worden om de volle omvang van het trofoblastweefsel te documenteren.
2. Bij ectopische zwangerschappen met een vruchtzak dient men de binnenmaten van de coeloomholte c.q. amnionholte vast te leggen zoals bij de normaal gesitueerde zwangerschap.
3. Bij tekenen van een haematosalpinx dient men de binnenmaten van het met bloed gevulde tubalumen vast te leggen. Aldus wordt een betere overeenstemming bereikt tussen de pre- en peroperatieve bevindingen.

De hoeveelheid vrij bloed in het kleine bekken is moeilijk betrouwbaar echoscopisch te meten. Het haemoperitoneum dient semi-kwantitatief bepaald te worden als mild, indien uitsluitend echoogeen vocht in het cavum Douglasi bestaat, matig indien er zichtbare bloedstolsels zijn, en ernstig indien er vrij vocht gezien wordt in C. Douglasi en in de plica vesico-uterina. Aanwezigheid van vocht in Morrison's pouch (hepatorenale ruimte/ paracoliche goot) is eveneens een teken van ernstige bloeding.

Het vaststellen van een haemoperitoneum is lastiger bij vrouwen met een ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) door het vrije vocht in de buikholte. Dit vocht heeft ook een verdunningseffect waardoor stolselvorming geremd wordt. In de survey werd de vraag gesteld of het van belang is om de hematosalpinx, de vruchtzak en de trofoblastmassa in drie dimensies op te meten. Ruim 70% van de respondenten waren het daarmee eens.

- **Consensus:** Bij alle ectopische zwangerschappen dienen afmetingen van vruchtzak en trofoblastmassa routinematig vastgelegd te worden. Bij een eventuele haematosalpinx dienen de afmetingen eveneens vermeld te worden. Alle afmetingen dienen in drie loodrecht op elkaar staande vlakken gemeten te worden. De ernst van een haemoperitoneum dient semi-kwantitatief geschat te worden.

Discussie

Deze praktische aanbevelingen voorzien in een compleet classificatiesysteem om de plaats én de morfologische karakteristieken te beschrijven van zowel de normaal gesitueerde zwangerschap als alle varianten van de ectopische zwangerschap. Een van de grootste uitdagingen in de moderne praktijk is de detectie en tijdige behandeling van ectopische zwangerschappen die zich buiten het cavum uteri maar binnen de contour van de uterus ontwikkelen. Dat is een relatief nieuw probleem, veroorzaakt door het snel stijgende percentage vrouwen dat per sectio caesarea bevalt of andere uterusparende operatieve ingrepen ondergaat. Terwijl de discussies over diagnostische criteria, klinische betekenis en de optimale behandeling van vooral de sectiolitteken ectopische zwangerschap nog volop

gaande is, bieden deze praktische aanbevelingen een ruggeleuning voor alle klinici die dagelijks de uitdaging aangaan bij hun beoordeling of een zwangerschap wel of niet normaal in het cavum uteri gesitueerd is. Een foute diagnose kan ernstige gevolgen hebben voor de moeder en de foetus met een reële kans op medicolegale consequenties voor de arts.

De classificatie verdeelt de uteriene ectopische zwangerschappen in partieel en compleet. Deze nieuwe benadering werd door de werkgroepsleden verwelkomd, omdat daarmee voor het eerst onderkend en bevestigd wordt dat ectopische zwangerschappen vaak diverse anatomische grenzen overschrijden. Een accurate beschrijving van de lokalisatie is van fundamenteel belang bij het aanbieden van verschillende behandelopties. Dit document stelt voor het eerst een gestandaardiseerde wijze voor om de grootte van een ectopische zwangerschap te meten. Dit voorziet in een leemte van zowel de klinische praktijk als het wetenschappelijk onderzoek. Door een uniforme wijze van rapporteren kunnen toekomstige resultaten van onderzoek beter vergeleken worden.

De implementatie van de voorstellen in dit document veronderstelt een zekere mate van expertise op het gebied van echoscopie in de jonge zwangerschap die niet overal en bij iedereen aanwezig is. Desondanks zal acceptatie van het geadviseerde classificatiesysteem ongetwijfeld leiden tot een grotere bekendheid met het bestaan van uteriene ectopische zwangerschappen en tot grotere behoefte aan bijscholing hierover. De problematiek van de uteriene ectopische zwangerschap zal niet vanzelf overwaaien, maar steeds meer onze aandacht vragen. Dit vereist zowel regionaal als internationaal een goede samenwerking tussen klinici en expertisecentra op het gebied van diagnostiek en behandeling van deze groeiende patiëntencategorie. Via internet kunnen statische en bewegende beelden steeds makkelijker uitgewisseld worden, zodat medebeoordeeld op afstand mogelijk is zonder extra reistijd voor de patiënt. De beste indicator voor de kwaliteit van een classificatiesysteem is de mate van implementatie in de dagelijkse praktijk. De auteurs hopen van harte dat dit het geval zal zijn en nodigen iedereen uit om feedback te geven zodat een volgende versie nog beter aan uw behoeften voldoet.

Referenties

1. Kirk E, Ankum P, Jakab A, Clef N Le, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Bosch T van den, Jurkovic D. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(4): hoaa055.
2. Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ; on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Green-top Guideline No 21. BJOG* 2016;123:e15-e55.
3. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993;189:83-87.
4. Bollig KJ, Schust DJ. Refining angular pregnancy diagnosis in the first trimester: a case series of expectant management. *Obstet Gynaecol* 2020;135:175-84.
5. Liao CY, Tse J, Sung SY, Chen SH, Tsui WH. Cornual wedge resection for interstitial pregnancy and postoperative outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:342-345.
6. Baltarowich OH. The term "cornual pregnancy" should be abandoned. *J Ultrasound Med* 2017;36:1081-1087.

Effectiviteit echoscopisch screeningsonderzoek in een laagrisicopopulatie in eerstelijns echocentra

dr. A. Alaya *echoscopist*

dr. W. van Wijngaarden *gynaecoloog*
beiden HMC, Den Haag

Sinds 2010 is statistische analyse van de landelijke registratiegegevens van het SEO in Peridos beschikbaar. Het ondervragen van deze database heeft tot nu toe geleid tot twee rapporten die in 2014 en 2016 zijn gepubliceerd. Het bleek dat een groot deel van de gegevens die nodig waren voor een zinvolle analyse (onder andere postpartum data) niet in de database waren ingevoerd. Dit onderzoek betreft de analyse van de relatie tussen het SEO en zwangerschapsuitkomsten.

Introductie

Het structurele echoscopisch screeningsonderzoek (SEO) in het tweede trimester om foetale afwijkingen op te sporen werd in Nederland in 2007 geïntroduceerd. Het wordt aangeboden aan alle zwangere vrouwen om bij voorkeur tussen week 18 en 22 van de zwangerschap te laten plaatsvinden. De acceptatie is 90-95%. De meeste onderzoeken vinden plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg. Vanaf de introductie van het screeningsprogramma zijn verschillende pogingen gedaan om de effectiviteit ervan te evalueren. Sinds 2010 is de statistische analyse van de landelijke registratiegegevens van dit bevolkingsonderzoek beschikbaar in Peridos. Het ondervragen van deze database heeft tot nu toe geleid tot twee rapporten die zijn gepubliceerd in 2014 en 2016.¹ Het bleek dat een groot deel van de gegevens die nodig waren voor een zinvolle analyse (onder andere postpartum informatie) niet in de database waren ingevoerd.

Het onderzoek naar de effectiviteit van het screeningsprogramma gaat met name om wel of niet bevestigde afwijkingen door de tweede en derde lijn. SEO-data van onderzoeken waarbij geen verdenking was op een structurele afwijking terwijl dit na de geboorte wel het geval bleek te zijn, ontbreken veelal. Het doel van onze studie is om de prestatie van het SEO te evalueren in een laagrisico eerstelijns populatie in Den Haag met foetale/neonatale uitkomst als referentiepunt (gouden standaard).

Methoden

Deze retrospectieve studie omvat eenlingzwangerschappen bij vrouwen met een blanco medische anamnese, die tussen 1 januari 2010 en 31 december 2013 een SEO in de eerste lijn hebben ondergaan en in Den Haag zijn bevallen. Alle uitvoerende echoscopisten waren opgeleid en gecertificeerd volgens de nationale richtlijnen.² Hun ervaring varieerde tussen beginner en 25 jaar. Alle onderzoeken werden tran-

sabdominaal uitgevoerd met een Aplio MX SSA-780A echo-apparaat (Toshiba, 3,5-5 MHz trans-abdominale transducer) tussen de 18 en 22 weken zwangerschap. Goedkeuring van de Medische Ethische Commissie was niet vereist aangezien het ging om niet-WMO-plichtig onderzoek.

Alle negentien verloskundigenpraktijken die destijds in Den Haag praktiseerden waren uitgenodigd om deel te nemen. Twaalf namen de uitnodiging aan. Dit resulteerde in 9652 SEO's die in het onderzoek konden worden opgenomen. Doelgerichte software query's werden gebruikt om uit de databases van het echocentrum en de verloskundige praktijken informatie te verkrijgen over het SEO en zwangerschapsuitkomsten. Alle zwangerschappen die werden verwezen naar een secundair of tertiair ziekenhuis (positieve bevinding) werden geïdentificeerd.

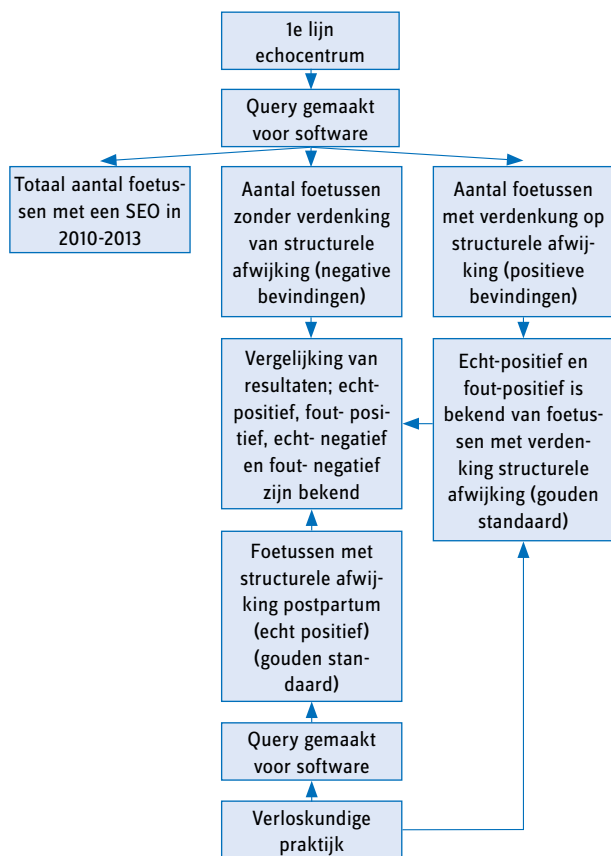
Zwangerschapsuitkomst na de bevalling of zwangerschapsafbreking werd beschouwd als de gouden standaard voor de berekening van de voorspellende waarde van het SEO.

Middels de database van de verloskundige praktijken werden alle pasgeborenen met een structurele afwijking en alle zwangerschapsafbrekingen met deze indicatie geïdentificeerd, samen met informatie over het SEO. De echobevindingen werden vervolgens vergeleken met de postpartum diagnose. De zwangerschapsuitkomst was beperkt tot de postpartum situatie op korte termijn, er waren geen gegevens beschikbaar over langetermijntuitkomsten. Figuur 1 vat de resultaten van de gegevensverzameling samen.

Aangezien het doel van het SEO is om foetale afwijkingen op te sporen zonder noodzakelijkerwijs een exacte diagnose te hoeven specificeren, is gekozen om in dit onderzoek geen onderscheid te maken tussen ernstige en milde afwijkingen. De aangepaste classificatie van ziekten op basis van de Europese surveillance van aangeboren afwijkingen (Eurocat)³ is gebruikt voor de inventarisatie van foetale afwijkingen naar gelang orgaansysteem voor de berekening van het aantal echt- en fout-positieven en het negatieve screeningspercentage (KAPPA-statistisch model).

Definities

Echt-positief (EP) is gedefinieerd als de verdenking op een afwijking bij het SEO postnataal werd bevestigd. Fout-positief (FP) is gedefinieerd als de verdenking op een afwijking bij het SEO postnataal niet werd bevestigd. Echt-negatief (EN) is gedefinieerd als er geen verdenking op een afwijking was bij het SEO en er postpartum geen afwijkingen waren.

Figuur 1. Schematische tekening die de gegevensverzamelingsillustratie

Als de neonat na de bevalling een afwijking had die niet was gevonden bij het SEO, werd deze als fout-negatief (VN) beschouwd.

Resultaten

Bij 9652 SEO's waren er 216 (2,2%) casussen met een afwijkende bevinding. Bij 520 SEO's waren er geen follow-up gegevens beschikbaar. Dit betrof 11 casussen met en 509 casussen zonder verdenking op een afwijking. Dit resulteerde in een totaal van 9132 casussen voor analyse. In 182 (2%) casussen was er een verdenking op een afwijking. In 68 (0,7%) werd dit postnataal (EP) bevestigd, in 114 (1,3%) niet (FP). Van de overige 8950 (98%) als normaal afgegeven SEO's bleek dit postnataal in 40 (0,4%) casus onterecht te zijn (FN). In 8910 (97,6%) casussen werd de als normaal afgegeven SEO postnataal bevestigd (EN). In totaal werd bij 108 foetus- sen een afwijking gevonden (prevalentie 1,1%) (figuur 2, tabel 1). De sensitiviteit van het SEO was 63%, de specificiteit 99%, de positief voorspellende waarde 37% en de negatief voorspellende waarde 99%.

In de 68 casussen waarbij de gevonden structurele afwijking postnataal bevestigd werd (EP), vond 26 (38%) keer een zwangerschapsafbreking plaats, was er viermaal (5,9%) sprake van een intra-uteriene sterfte en werden 38 (55,9%) foetus- sen levend geboren na voortzetting van de zwangerschap. De afwijkende bevindingen in de groep van de 26 zwangerschapsafbrekingen betroffen het centraal zenuwstelsel (n=12), hart (n=4), diafragma (n=1) en multipel afwij-

kingen (n=9). Er was geen feedback beschikbaar over de mogelijke oorzaak van de vier intra-uteriene sterftegevallen. In geen enkele casus was invasieve prenatale diagnostiek verricht vóór het SEO. Bij de 38 levendgeborenen betroffen de bevindingen afwijkingen aan de ledematen (n=12), urinewegen (n=9), orofaciaal (n=6), hart (n=4), maag-darm kanaal (n=4), buikwand (n=2) en centraal zenuwstelsel (n=2).

In de groep van 114 casussen met een afwijkende bevinding die postpartum niet bevestigd werd (FP) ging het om sonomarkers (n=52), afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (n=22), maag-darm kanaal (n=14), hart (n=13), urinewegen (n=9), ledematen (n=3) en ogen (n=1).

In de groep van 8950 als normaal afgegeven SEO's werden in 40 casussen postpartum afwijkingen gevonden (FN). Deze betroffen de ledematen (n=14), externe genitalia (n=8), hart (n=8), maag-darm kanaal (n=3), skelet (n=2), urinewegen (n=2), orofaciaal (n=1), buikwand (n=1) en huid (n=1).

Bij exclusie van sonomarkers, genitale afwijkingen, afwijkingen aan de ledematen (zoals poly- en syndactylie), en strikte naleving van de destijds geldende landelijke richtlijnen voor het SEO is de sensitiviteit 79% en de specificiteit 99%.

Discussie

In deze studie werd voor de detectie van structurele afwijkingen bij het SEO een sensitiviteit van 63% gevonden. Deze is hoger (79%) indien voor de analyse de destijds geldende landelijke richtlijnen voor het SEO zouden worden gebruikt. De sensitiviteit gevonden in de Eurofetus-studie van 62% komt overeen met onze bevindingen.⁴ De Helsinki Ultra-sound Trial⁵ rapporteerde een sensitiviteit van 40,9%, ongeveer een derde lager dan die in onze studie. Een groter Zweeds onderzoek⁶ dat plaats vond tussen 2000 en 2005 in een ongeselecteerde populatie met 16775 inclusies, resulteerde in een detectiepercentage van ernstige afwijkingen bij chromosomaal normale foetus- sen van 37% en bij chromosomaal afwijkende foetus- sen van 33% (gemiddeld 35%). Dit is bijna de helft van de detectiegraad in onze studie.

De negatief voorspellende waarde in onze studie is hoog (99%) en geeft aan dat de meeste negatieve resultaten bij het SEO echt negatief zijn. Dit ondersteunt het idee dat de kans op het missen van een structurele afwijking laag is. De lage positief voorspellende waarde van 37% in onze studie geeft aan dat veel van de positieve resultaten voor het vermoeden van een afwijking bij het SEO feitelijk fout-positieven zijn en als gevolg een ongunstige situatie kan opleveren met meer echo onderzoeken en onnodige angst en onrust bij de zwangere en partner. Dit percentage fout-positieven is hoger dan in andere onderzoeken, zelfs dan die uit de jaren negentig, toen de resolutie van de echoapparaten niet zo goed was als nu. Zo vond Henderson et al⁷ destijds een percentage fout-positieven van 49% en werden in 2000 en 2005 percentages van respectievelijk 11%⁸ en 12%⁶ beschreven. Reden voor deze discrepantie kan zijn dat in die onderzoeken sommige bevindingen, zoals sonomarkers, niet werden gerapporteerd. In onze studie was meer dan een derde (40%) van de fout-positieven het gevolg van sonomarkers waarvan 3,8% gepaard ging met een afwijking. Dit hoge percentage fout-positieven in een laagrisicopopulatie als

Figuur 2. Schematische tekening ter illustratie van de retrospectieve analyse met betrekking tot echobeindingen tijdens het SEO en na de bevalling



gevolg van sonomarkers is niet nieuw.⁹⁻¹² De Lancet publiceerde in 1998 een studie waarin zelfs 92% van alle fout-positieven op naam stond van sonomarkers.⁹

Bij stratificatie op orgaansysteem scoorde het maag-darmkanaal in onze studie het hoogst met 52% van de gevonden afwijkingen. Dit was geheel toe te schrijven aan de sonomarker 'echogene darm'. Het zou kunnen dat dit te maken had met de vervanging van oude machines door nieuwe modellen met betere resolutiespecificaties. Opmerkelijk is dat na de introductie van nieuwe echoapparaten in de jaren 2010 en 2011 er meer fout-positieven werden waargenomen dan later in 2012 en 2013. Dit suggereert toenemende ervaring met de betere resolutie en meer genuanceerde grijschaalverdeling van de nieuwere apparaten. De single umbilical artery (SUA) was verantwoordelijk voor 21% van de afwijkende sonomarkers zonder een enkele structurele malformatie postpartum of afwijkend geboortegewicht. Dit ondersteunt de bevindingen van de meta-analyse van Voskamp et al¹³ waar eveneens geen statistisch significante relatie werd gevonden tussen de SUA en aneuploidie, dysmaturiteit of perinatale mortaliteit.

De prevalentie van afwijkingen bij pasgeborenen in onze laag-risico studiepopulatie was 1,1%. Dit is minder dan werd gerapporteerd in de jaren negentig (3,07%)¹³ maar vergelijk-

baar met die in 2005 (1,5%).⁸ Vergelijking van deze cijfers is lastig om verschillende redenen. Zo kan de definitie van afwijking verschillen van de ene tot de andere studie^{14,15} en zijn er door de jaren heen nieuwe sonomarkers ontdekt, die wel of niet worden meegenomen in de rapportage. Verder kan de volledigheid van de follow-up aanzienlijk verschillen. Het detectiepercentage van afwijkingen varieerde aanzienlijk tussen de verschillende anatomische systemen. Het centrale zenuwstelsel, nieren/urinewegen en multipole afwijkingen scoorden het hoogst, genitale en skelet afwijkingen het laagst. Fout-positieven kwamen het meest voor bij sonomarkers, centraal zenuwstelsel en maag-darm, terwijl fout-negatieven het hoogst scoorden bij genitale, skelet en hartafwijkingen. Dit komt overeen met de bevindingen van andere centra.^{6,8,16,17}

Afwijkingen aan de ledematen resulteerden in de meest voorkomende fout-negatieve bevinding, gevolgd door genitale en hartafwijkingen. Bij hartafwijkingen waren er eventueel echt-positieven als fout-negatieven en bijna het dubbele aantal fout-positieven. Het detectiepercentage van hartafwijkingen is hoger dan in de jaren 90 en even hoog als in de late jaren 2000.⁶ Deze verbetering ten opzichte van de jaren 90 kan te danken zijn aan de verbetering van echoapparatuur maar ook door intensivering van gerichte training in foetale echocardiografie. Saillant is dat de toename van fout-positieven in de jaren 2010 en 2011 juist na de introductie van nieuwe echoapparatuur plaats vond en later in 2012 en 2013 minder was. Het laatste is mogelijk verklaarbaar door toenemende ervaring met nieuwe echoapparaten en verbeterde kennis van foetale echocardiografie.

Conclusie

De sensitiviteit van het SEO dit onderzoek is hoog. De hoge fout-positief voorspellende waarde is een punt van aandacht, aangezien dit kan leiden tot onnodige angst en onrust bij de zwangere en partner, en tot hogere zorgkosten door het initiëren van onnodig verder onderzoek. De hoge negatief voorspellende waarde daarentegen zal zwangeren en hun partners geruststellen over de afwezigheid van evidente afwijkingen en een gunstig effect hebben op hun zwangerschapservaring.

De uitkomst van deze studie laat zien wat men kan verwachten bij het SEO in een laagrisicopopulatie. Gewacht wordt op de resultaten van grotere, liefst nationale, prospectieve studies met dezelfde definities, om te komen tot een brede basis ter bevordering van counseling en verbetering van de betrouwbaarheid van het SEO.

Vergelijkend literatuuronderzoek voor deze studie werd sterk bemoeilijkt door het gebrek aan (inter)nationaal eensluidende definities betreffende sonomarkers en foetale afwijkingen en consensus over welke dienen te worden gerapporteerd. Het spreekt voor zich dat dit cruciaal is om onderzoek naar de effectiviteit van het SEO te kunnen uitvoeren.

Tabel 1. Aantallen afwijkingen: echt-positief, fout-positief en fout-negatief

Afwijkingen	Echt-positief	Fout-positief	Fout-negatief
Centraal zenuwstelsel	14	22	0
Anencefalie	2	0	0
Afwijkende stand falx cerebri	1	1	0
Spina bifida	5	1	0
Hydrocefalie	5	10	0
Microcefalie	0	6	0
BPD <P5	0	2	0
Macrocefalie	0	1	0
Corpus callosum agenesis	0	1	0
Oog	0	1	0
Cataract	0	1	0
Huid	0	0	1
Wijnvlek (bijna het hele lichaam)	0	0	1
Hart	8	13	8
Hartafwijkingen (4-kamer afwijkingen en afwijkingen van de grote vaten)	8	13	8
Longen	1	0	0
Cystische adenomateuze malformatie	1	0	0
Orofaciaal	6	0	1
Orofaciale schisis	6	0	1
Maag-darm kanaal	4	14	3
Hernia Diafragmatica	3	0	1
Duodenumatresie of stenose	0	2	0
Polyhydramnion	0	3	0
Oligohydramnion	0	1	0
Intraperitoneale afwijkingen (cyste, calcificatie, echodense spots)	1	8	0
Anorectale atresie	0	0	2
Buikwand	2	0	1
Omfalocèle	2	0	1
Urinewegen	9	9	2
Nieragenesie	4	2	2
Hoefijzernier	1	0	0
Hydronefrose	2	5	0
Mega blaas	0	1	0
Multicysteuze nier	1	0	0
Ectopische nier	1	0	0
Verschil in nier grootte	0	1	0
Genitaliën	0	0	8
Hypospadie	0	0	3
Epispadie	0	0	3
Andere genitale afwijkingen	0	0	2
Ledematen	12	3	14
Talipes equinovarus	9	3	0
Polydactylie voet	1	0	5
Polydactylie hand	1	0	8
Reductiedefect bovenste ledematen	1	0	0
Syndactylie	0	0	1
Multipele afwijkingen (hydrops, ascites, hartafwijkingen, CNS afwijkingen, skelet afwijkingen etc.)	6	0	0
Skelet	0	0	2
Skeletdysplasie	0	0	1
Craniosynostose	0	0	1
IUVD	4	0	0
Sonomarkers	2	52	0
Verdikte nuchal fold	1	8	0
Echodense darmen	1	27	0
SUA	0	11	0
Kort femur	0	1	0
Twee of meer sonomarkers	0	5	0

Referenties

- RIVM. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2016.
- NVOG NVvOeG. Standards of routine ultrasound examination-model-protocol-Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). NVOG; 2010.
- (EUROCAT) Esoca. Prenatal Screening and Diagnosis. 2008-2012.
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. The Eurofetus Team. Ann N Y Acad Sci. 1998;847:118-24.
- Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet. 1990;336(8712):387-91.
- Romoso G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(5):526-33.
- Henderson J, Bricker L, Roberts T, Mugford M, Garcia J, Neilson J. British National Health Service's and women's costs of antenatal ultrasound screening and follow-up tests. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(2):154-62.
- Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(11):1042-8.
- Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. Lancet. 1998;352(9140):1577-81.
- MacLachlan N, Iskaros J, Chitty L. Ultrasound markers of fetal chromosomal abnormality: a survey of policies and practices in UK maternity ultrasound departments. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15(5):387-90.
- Stewart TL. Screening for aneuploidy: the genetic sonogram. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004;31(1):21-33.
- Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. Prenat Diagn. 2002;22(4):296-307.
- Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJ, Bilardo CM, Mol BW, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(6):622-8.
- Magriples U, Copel JA. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(4):978-81.
- Chitty LS. Ultrasound screening for fetal abnormalities Prenatal Diagnosis. Prenatal Diagnosis. 1995;15(13):1241-57.
- Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA, et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:1142-5.
- Smith NC, Hau C. A six year study of the antenatal detection of fetal abnormality in six Scottish health boards. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(3):206-12.
- Boyd PA, Rounding C, Chamberlain P, Wellesley D, Kurinczuk JJ. The evolution of prenatal screening and diagnosis and its impact on an unselected population over an 18-year period. BJOG. 2012;119(9):1131-40.

Samenvatting

Een retrospectieve studie werd uitgevoerd naar de uitvoering van routinematig echoscopisch screeningsonderzoek tussen de 18 en 22 weken zwangerschap in een populatie met een laag risico op foetale structurele afwijkingen in Den Haag. De gegevens zijn verzameld in samenwerking met twaalf verloskundigenpraktijken. In 108 van in totaal 9132 routine echoscopische screeningsonderzoeken werd een afwijking geconstateerd (prevalentie 1,1%). Hiervan waren 68 echt positief wat een sensitiviteit van 63% opleverde. Er waren 114 casussen fout-positief, 40 fout-negatief, met een specificiteit van 98% en een positief voorspellende waarde van 37%. Aangezien 8810 casussen echt negatief waren, was de negatief voorspellende waarde van het SEO 99%. De sensitiviteit voor het detecteren van een structurele afwijking door middel van echoscopie in het tweede trimester was afhankelijk van het orgaansysteem en varieerde tussen 0% en 100%. De hoge specificiteit van het tweede trimester echoscopisch screeningsonderzoek in een populatie met een laag risico op structurele foetale afwijkingen is gunstig als het doel van het onderzoek het uitsluiten daarvan is. Voor de detectie van afwijkingen echter, lijkt het onderzoek minder betrouwbaar terwijl de sensitiviteit een aanvaardbaar niveau suggereert. In deze studie lijken sonomarkers te leiden tot een hoog percentage vals-positieven met detectie van slechts een beperkt aantal afwijkingen.

Trefwoorden

structureel echoscopisch onderzoek, SEO, tweede trimester echoscopisch screeningsonderzoek, laag risicopopulatie, eerstelijns

Summary

A retrospective study was done on the performance of routine ultrasound screening examination of the fetus

between 18 and 22 weeks gestation in a low risk population in The Hague, The Netherlands. Data were collected in cooperation with 12 midwifery practices. In 108 cases of a total of 9132 routine ultrasound examinations an abnormality was detected (prevalence of 1.1%). Of these, 68 were true positives, yielding a sensitivity of 63%. There were 114 false positives and 40 false negatives, which result in a specificity of 99% and a positive predictive value of 37%. As 8910 were true negatives, the negative predictive value of a routine ultrasound examination was 99%. The sensitivity for detecting structural abnormalities by 2nd trimester ultrasound varied from 0% to 100% and depended on the organ system studied. The high specificity of the second trimester ultrasound screening examination in a low risk population appears to be helpful in ruling out abnormalities. However, for the detection of abnormalities it may not be equally reliable despite its acceptable level of sensitivity. In our study soft markers appear to lead to a high false positive rate and the detection of only few fetal malformations.

Keywords

structural anomaly ultrasound examination, 2nd trimester ultrasound screening examination, low risk population, primary care

Contact

A. Alaya, a.alaya@haaglandenmc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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



Tijdig herkennen van een neonatale subgaleale bloeding is van levensbelang

drs. C.W. van der Zee arts-assistent kindergeneeskunde

dr. M.B. van Ravenhorst arts-assistent kindergeneeskunde

prof. dr. F.B. Plötz kinderarts, Tergooi ziekenhuis, hoogleraar zorgevaluatie algemene kindergeneeskunde
Allen Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

Een zwelling van het hoofd bij een pasgeborene kan verschillende oorzaken hebben, waarbij een subgaleale bloeding potentieel levensbedreigend is. Daarom is het van belang om als zorgverlener deze zwelling te herkennen. Een subgaleale bloeding is zeldzaam, maar heeft een hogere incidentie na een vacuümextractie. In dit artikel bespreken we aan de hand van een casus de drie oorzaken van een neonatale zwelling van het hoofd, het onderscheid bij lichamelijk en aanvullend onderzoek en de risicofactoren op een gecompliceerd beloop.

Casus

Patiënte A werd geboren na een zwangerschapsduur van 35 weken en 6 dagen. Haar moeder, een primigravida, werd na een ongecompliceerde zwangerschap verwezen naar het ziekenhuis wegens dreigende vroeggeboorte. De partus werd bemoeilijkt door een niet-vorderende uitdrijving, waarvoor één vacuümextractie werd verricht. Patiënte had een goede start met Apgar-score van 8, 10 en 10 na respectievelijk 1, 5 en 10 minuten. Vanwege de prematuriteit werd zij opgenomen op de neonatologie afdeling. In de eerste 5 uur postpartum viel een weke delen zwelling links pariëtaal op, niet ter plaatse van de vacuümpomp. Deze zwelling voelde zacht elastisch, fluctuerend aan en liet zich niet begrenzen door de middenlijn en schedelnaden. De zwelling nam in grootte progressief toe. Bij een verdenking op een subgaleale bloeding werd in overleg met de dienstdoende radioloog besloten om een CT-scan te maken om ook de aanwezigheid van intracranieële afwijkingen te kunnen beoordelen (figuur 1). De CT-scan toonde een subgaleale bloeding links pariëtaal, een schedelfractuur occipitaal, een epiduraal hematoom links pariëtaal, en een subduraal hematoom beiderzijds rond het tentorium.

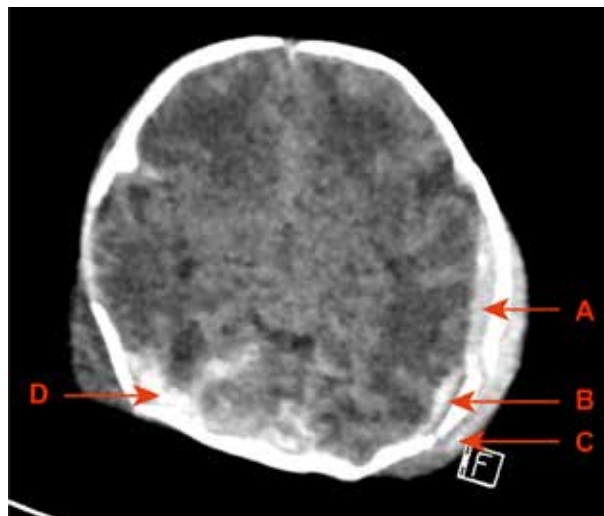
De combinatie van een subgaleale bloeding met intracranieële pathologie was de reden om de patiënte over te plaatsen naar de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) voor observatie. Op de NICU werd middels een echo cerebrum bloed in de subgaleale ruimte bevestigd. Vanwege dubieuze aanwezigheid van intracranieële ischemie op de CT-scan werd een MRI-hersenen verricht. Op de MRI-hersenen werd de epidurale bloeding en subdurale bloeding bevestigd, zonder tekenen van ischemie (figuur 2). Er werd een verlengde stolling vastgesteld waarvoor er nogmaals vitamine K en fresh frozen plasma (FFP) werd gegeven. Herhaald uitgebreid stollingsonderzoek was vervolgens niet afwijkend. Gedurende de opname was er geen aanwijzing voor toename van de bloeding of klinische achteruitgang. De patiënte kon na zes

dagen worden teruggeplaatst naar het algemene ziekenhuis. Bij poliklinische controle op de leeftijd van drie maanden is een echo cerebrum herhaald, die niet afwijkend was en geen bloeding of ischemie liet zien. Het stollingsonderzoek liet bij herhaling geen aanwijzingen zien voor een stollingsstoornis. De patiënte zal poliklinisch worden vervolgd voor de ontwikkeling, die tot op heden normaal was.

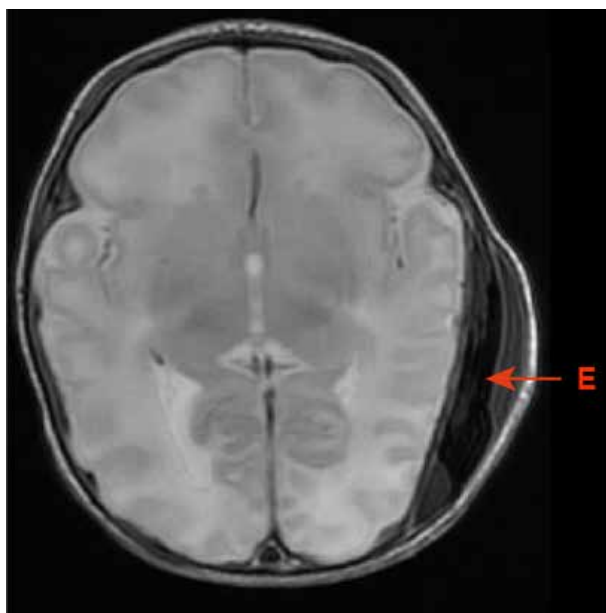
Beschouwing

Differentiaaldiagnose

Indien een pasgeborene zich presenteert met een zwelling van het hoofd zijn er een drietal mogelijke oorzaken, namelijk een caput succedaneum, een cephaal hematoom en een subgaleale bloeding (figuur 3). Een caput succedaneum is een oedemateuze vochtcollectie boven het periosteum die ontstaat tijdens de partus als gevolg van druk op het hoofd.¹ Een caput succedaneum voelt zacht elastisch aan en kan over de schedelnaden heen verplaatsen, maar neemt niet toe in grootte.^{1,2} Een caput succedaneum is een veel voorkomende zwelling die wordt gezien bij ruim 20 procent van de pasgeborenen.³ Een cephaal hematoom is een bloeding onder het periosteum en verschijnt gedurende de eerste 24 uur postpartum als een uni- of bilaterale zwelling, die niet over de schedelnaden heen gaat en komt bij 2,5 procent van de geboortes voor.^{2,4,5} Bij een subgaleale bloeding verzamelt er bloed tussen de galea aponeurotica en het periosteum



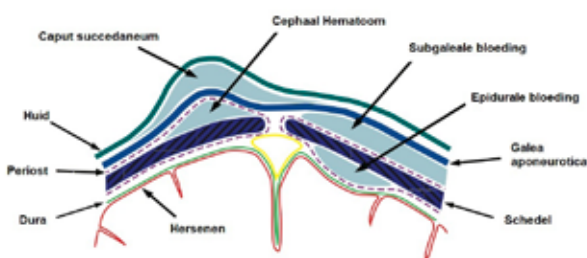
Figuur 1. CT-scan van het hoofd van de patiënte toont (A) epidurale en (B & D) subdurale hematomen, maar ook een (C) extracranieële collectie, reikend over de schedelnaden, passend bij een subgaleaal hematoom



Figuur 2. MRI-scan van het hoofd van de patiënte toont een (E) subgaleale bloeding links

door het scheuren van de venae emissariae (ook wel: sub-aponeurotische bloeding). Hier wordt een vast elastische, fluctuerende zwelling van de schedel gezien, niet begrensd door schedelnaden en fontanellen, zoals bij onze casus. De meeste subgaleale bloedingen ontwikkelen zich langzaam; binnen 30 minuten tot 48 uur postpartum met een significante toename van de zwelling en daarmee de schedelomtrek, evenals bij onze casus.⁶ De eerste klinische symptomen zijn vaak binnen 10 uur postpartum aanwezig.⁷ De incidentie van een subgaleale bloeding is 1-6 op de 10.000 partussen.^{6,8,9} Een hogere incidentie wordt gezien bij aanwezigheid van risicofactoren.

Risicofactoren voor een subgaleale bloeding zijn kunstverlosningen, waarbij de incidentie van een subgaleale bloeding bij een sectio caesarea staat gelijk aan een spontane vaginale partus.⁸ De afgelopen jaren wordt er een afname van het aantal forcepsbevallingen gezien en toename van vacuümextracties, waarbij er ook een toename van de incidentie van subgaleale bloedingen wordt beschreven.¹¹ Bij een forcepsbevalling is er een 2,5 keer verhoogd risico op een subgaleale bloeding in vergelijking met een spontane partus.¹³ Een vacuümextractie wordt bij 5-15 procent van de vaginale partussen verricht.^{7,10} De incidentie van een subgaleale bloeding bij



Figuur 3. Verschillende locaties van de extracraniale zwellingen. Bron: Sheikh A.M.H. openbaar domein en Reid, 2007¹

een vacuümextractie is naar schatting 59 op de 10.000 partussen.^{11,12} In vergelijking met een spontane partus is er bij een vacuümextractie bijna tien keer verhoogd risico op een subgaleale bloeding beschreven.^{9,13} Daarnaast wordt een vacuümextractie ook geassocieerd met een zes keer hoger risico op intracraniale bloedingen, wat mogelijk invloed heeft op de prognose.¹⁵ De uitvoering van de vacuümextractie, onder andere de duur, aantal tracties of het loslaten van de cup, lijkt geen invloed te hebben op het ontstaan van een subgaleale bloeding.¹⁴ Bij prematuur geboren neonaten, geboren onder de amenorroeduur van 34 weken, is er een relatieve contra-indicatie voor een vacuümextractie, gezien het verhoogde risico op intracraniale bloedingen.¹⁵ Bij een amenorroeduur van 34-36 weken is er een drie keer hogere incidentie van subgaleale bloeding en twee keer verhoogd risico op intracraniale bloedingen beschreven na een vacuümextractie.¹⁶

Observatie

Tijdige herkenning van een subgaleaal hematoom kan de prognose sterk verbeteren. Een fluctuerende zwelling, ongeacht of de zwelling progressief is, is suggestief voor een subgaleaal hematoom.² Bij een verdenking op een subgaleaal hematoom of twijfel of de aard van de zwelling van het hoofd, luidt daarom het advies om de kindergeneeskunde in consult te vragen.

Vanwege het verhoogde risico bij een vacuümextractie is, ongeacht de Apgar-score of start van de neonaat, is een observatie van 8 uur geadviseerd, waarbij er elk uur de vitale parameters gecontroleerd worden.^{2,7} Aanvullende observaties bij een verdenking subgaleaal hematoom zijn elk uur een hoofdomtrek en bloeddruk meten.¹² Een hypovolemische shock uit zich eerst in een stijging van de hartactie en er zal later een daling van de bloeddruk optreden, wat daarom meestal een laat of zelfs preterminaal teken is. Daarnaast dient er bij een hoge verdenking op een subgaleale bloeding een hemoglobinegehalte te worden bepaald en het hemoglobine gehalte bij toename van de zwelling elke 4-8 uur opgevolgd te worden.^{2,12} Bij een onverklaarde zwelling van het hoofd, zonder verhaal van een moeizame ontwikkeling of vacuümextractie, kan aanvullend onderzoek naar stolling worden overwogen.

Beeldvorming

In principe kan op basis van de kliniek een onderscheid worden gemaakt in de oorzaak van een neonatale zwelling van het hoofd. Ter bevestiging kan in de praktijk laagdrempelig een echo cerebrum verricht worden. Bij een forse zwelling van de schedel kan een echo cerebrum geen optimaal beeld geven, waardoor eventuele intracraniale pathologie kan worden gemist.⁴ In de literatuur is beschreven dat bij 55 procent van de neonaten met een subgaleale bloeding ook een intracraniale bloeding en bij 19 procent een schedelfractuur aanwezig is.¹⁸ Voor de beeldvorming van intracraniale afwijkingen wordt een CT-scan of MRI geadviseerd. Een MRI-hersenen is hierbij superieur aan een CT-scan om bloedingen en andere afwijkingen aan te tonen. Echter is dat in de praktijk niet als eerste voorhanden.¹⁹ Vandaar dat bij

bovenstaande casus is besloten om aanvankelijk een CT-scan te verrichten en in een later stadium een aanvullende MRI-hersenen te maken.

Prognose en complicaties

Bij een subgaleale bloeding kan in de subaponeurotische ruimte het bloedverlies oplopen tot 40 procent van het circulerend volume van een neonaat.⁶ Indien dit niet tijdig wordt herkend en behandeld, kan dit leiden tot een hypovolemische shock en bij 25 procent van de neonaten tot een levensbedreigende situatie met dodelijke afloop.^{1,4,6} Aangezien een hypovolemische shock een snelle en kritieke klinische achteruitgang geeft, is het van belang dat alle zorgverleners die betrokken zijn bij een partus, een subgaleale bloeding herkennen, zo ook een verloskundige of gynaecoloog. Complicaties met een slechte uitkomst op de morbiditeit en mortaliteit bij een subgaleale bloeding zijn een encefalopathie, intracranieële bloedingen en stollingsstoornissen.²⁰ Vandaar dat bij onze casus extra vitamine K en fresh frozen plasma is gegeven ter preventie van een hypovolemische shock en uitgebreid stollingsonderzoek is ingezet. Intracranieële pathologie, oedeem van de hersenen en schedelfracturen zijn tevens geassocieerd met een slechtere prognose.^{12,20} Dit ondersteunt het belang van de overweging om een CT-scan of MRI-scan te maken. Op lange termijn heeft 17 procent van de kinderen met een subgaleale bloeding en een van bovenstaande risicofactoren restverschijnselen, onder andere epilepsie en cerebrale spasticiteit, waarvoor follow-up van de ontwikkeling noodzakelijk is.²⁰

Conclusie

Een zwelling op het hoofd van een neonaat postpartum kan potentieel levensbedreigende gevolgen hebben. Bij een progressieve zwelling die over de schedelnaden heen verplaatst, verdacht bij een subgaleale bloeding, dient de kindergeneeskunde in consult gevraagd te worden om aanvullend onderzoek en beeldvorming geadviseerd. Een subgaleale bloeding wordt gezien na een partus zonder kunstverlossing maar de incidentie na een vacuümextractie is sterk verhoogd bij zowel a term als prematuur geboren neonaten. De aanwezigheid van stollingsstoornissen, intracranieële pathologie en schedelfracturen is geassocieerd met een slechtere prognose en heeft daarom invloed op het beleid en follow-up.

Referenties

1. Reid, J., Neonatal subgaleal hemorrhage. *Neonatal Netw.* 2007; 26; 219-227.
2. Davis, D.J., Neonatal subgaleal hemorrhage: Diagnosis and management. *CMAJ.* 2001; 164(10):1452-1453.
3. Osinaike, B., L. Akinseye, O. Akiyode, C. Anyaebunam, O. Kushimo, Prevalence and predictive factors of birth traumas in neonates presenting to the children emergency center of a tertiary center in Southwest, Nigeria. *J Clin Sci.* 2017;14(4).
4. King, S.J., A.E. Boothroyd, Cranial trauma following birth in term infants. *Br J Radiol.* 1998;71(842).
5. Lahat, E., J. Schiffer, E. Heyman, Z. Dolphin & R. Starinski, Acute subdural hemorrhage: uncommon complication of vacuum extraction delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;25(3).
6. Gupta, S.N., A.M. Kechli & U.S. Kanamalla, Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(1).

7. Smit-Wu, M.N., D.M.W.G. Moonen-Delarue, M.J.N.L. Benders, W. Brussel, H. Zondervan, et al, Onset of vacuum-related complaints in neonates. *Eur J Pediatr.* 2006; 165(6).
8. Levin, G., D. Mankuta, S. Eventov-Friedman, Y. Ezra, U. Elchalal, et al, Neonatal subgaleal hemorrhage unrelated to assisted vaginal delivery: clinical course and outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(1).
9. Colditz, M.J., M.M. Lai, D.W. Cartwright & P.B. Colditz, Subgaleal haemorrhage in the newborn: A call for early diagnosis and aggressive management. *J Paediatr Child Health.* 2015; 51(2).
10. Ali, U.A. & E.R. Norwitz, Vacuum-assisted vaginal delivery. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(1).
11. Uchil, D. & S. Arulkumaran, Neonatal Subgaleal Hemorrhage and Its Relationship to Delivery by Vacuum Extraction. *Obstet Gynecol Surv.* 2003; 58(10).
12. Chang, H.Y., C.C. Peng, H.A. Kao, C.H. Hsu, H.Y. Hung, et al, Neonatal subgaleal hemorrhage: Clinical presentation, treatment, and predictors of poor prognosis. *Pediatr Int.* 2007; 49(6).
13. Gebremariam, A., Subgaleal haemorrhage: risk factors and neurological and developmental outcome in survivors. *Ann Trop Paediatr.* 1999; 19(1).
14. Ghidini, A., D. Stewart, J.C. Pezzullo & Locatelli A, Neonatal complications in vacuum-assisted vaginal delivery: are they associated with number of pulls, cup detachments, and duration of vacuum application? *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(1). doi:10.1007/s00404-016-4206-7
15. Ekéus, C., U. Högberg & M. Norman, Vacuum assisted birth and risk for cerebral complications in term newborn infants: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14(1).
16. Schwarzman, P., Sheiner E, Wainstock T, et al, Vacuum Extraction in Preterm Deliveries and Long-Term Neurological Outcome of the Offspring. *Pediatr Neurol.* 2019;94. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.010
17. Åberg, K., M. Norman & C. Ekéus, Preterm birth by vacuum extraction and neonatal outcome: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14(1).
18. Kilani, R.A. & J. Wetmore, Neonatal Subgaleal Hematoma: Presentation and Outcome-Radiological Findings and Factors Associated with Mortality.
19. Looney, C.B., J.K. Smith, L.H. Merck, H.M. Wolfe, N.C. Chescheir, et al, Intracranial Hemorrhage in Asymptomatic Neonates: Prevalence on MR Images and Relationship to Obstetric and Neonatal Risk Factors. *Radiology.* 2007; 242(2).
20. Chadwick, L.M., P.J. Pemberton & J.J. Kurinczuk, Neonatal subgaleal haematoma: Associated risk factors, complications and outcome. *J Paediatr Child Health.* 1996;32(3):228-232.

Samenvatting

Een neonatale subgaleale bloeding is zeldzaam maar potentieel levensbedreigend. Kennis van de presentatie en risicofactoren voor een slechte prognose is van belang en aanvullende diagnostiek is geïndiceerd. We beschrijven een casus van een prematuur geboren meisje dat in de eerste 5 uur postpartum een progressieve zwelling op het hoofd ontwikkelde. De CT- en MRI-scan lieten een subgaleale bloeding zien met een schedelfractuur, epiduraal hematoom en subduraal hematoom, waarvoor de patiënte is overgeplaatst naar de NICU voor observatie, verdere diagnostiek en behandeling. Een subgaleale bloeding is geassocieerd met ernstige complicaties en overlijden, waarbij aanvullend onderzoek geïndiceerd is. Bij een fluctuerende zwelling postpartum, dient het kind nauwkeurig geobserveerd te worden. Ter uitsluiting van

intracraniale bloedingen heeft een CT- of MRI-scan van het hoofd de voorkeur. De aanwezigheid van risicofactoren, zoals stollingsstoornissen, intracraniale afwijkingen en schedelfracturen in combinatie met een subgaleale bloeding is geassocieerd met een slechtere prognose, wat voornamelijk invloed heeft op de follow-up op lange termijn.

Trefwoorden

subgaleale bloeding, neonat, risicofactoren, prognose

Summary

A neonatal subgaleal hemorrhage is a rare, but potentially life-threatening diagnosis. Knowledge of the presentation and predictors of a poor prognosis is essential in the care of these neonatal subgaleal hemorrhage and appropriated neuroimaging and prompt management is indicated.

We present a case of a preterm girl, who developed in the first 5 hours after birth a progressive fluctuant swelling of the scalp. When there is a suspected subgaleal hemorrhage close observation every hour is advised. A cranial

CT-scan and MRI showed a subgaleal hemorrhage, skull fracture, epidural hematoma and subdural hematoma. The patient was transferred to the NICU and received close monitoring and treatment. A subgaleal hemorrhage indicated close monitoring, due to the serious complications and death. For detecting intracranial pathology, a CT- or MRI-scan should be considered. Risk factors associated with a poor prognosis are coagulopathy, intracranial pathology and skull fractures. The presence of these factors influences the follow-up in the long-term.

Keywords

subgaleal hemorrhage, neonate, risk factors, prognosis

Contact

Carlijn van der Zee, c.w.vanderzee@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beropsgoedkeuren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek Bijwerkingen voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Riepeo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (als hemihydraat) en 0,5 mg norethisteronacetat. **Hulpstof met bekend effect:** Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 80 mg lactosommonohydraat. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet. Lichtgele tot gele, filmomhulde, ronde tablet van 8 mm met "415" aan de ene kant en elfen aan de andere kant. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Riepeo is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(en) of voor een van de hulpstof(en). Venuze trombo-embolische stoornis, in het verleden of heden (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie). Arteriële trombo-embolische cardiovasculaire aandoening, in het verleden of heden (bijv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident, ischemische hartziekte). Bekende trombotische stoornissen (bijv. prothrombin- of antitrombindeficiëntie, of geschiedende-prothrombin-Crisis-antistof), waaronder Factor V-Leiden. Bekende osteoporose. Hoofdpijn met focale neurologische symptomen of migrainehoofdpijn bij aura. Bekende of vermoedelijke door geslachtshormonen beïnvloede maligniteiten (bijv. van de geslachtsorganen of borsten). Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertuornomen (benigne of maligne). Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd. Zwangerschap of een vermoedelijke zwangerschap en borstvoeding. Genitale bloeding van onbekende etiologie. Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptiva. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Riepeo mag alleen na een zorgvuldige diagnose worden voorgeschreven. **Medisch onderzoek/consult:** Voorafgaand aan de start of hervatting met Riepeo moet een volledige medische voorgeschiedenis (waaronder familieanamnese) worden vastgesteld. De bloeddruk moet worden opgenomen en een lichamenlijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties en de waarschuwingen bij gebruik. Tijdens de behandeling moeten periodiek controles worden uitgevoerd overeenkomstig de standaard klinische praktijk. Eventuele hormonale anticonceptie moet worden gestopt voordat met Riepeo wordt gestart. Niet-hormonale anticonceptiemethodes moeten gedurende ten minste één maand na aanvang van de behandeling worden gebruikt. Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan toediening of hervatting van Riepeo. **Risico van trombo-embolische stoornissen:** Het gebruik van geneesmiddelen die een oestrogen en een progestageen bevatten, verhoogt het risico op arteriële of venuze trombo-embolie (ATE of VTE) vergeleken met geen gebruik. Het risico van ATE/VTE wordt niet vastgesteld. Riepeo bevat oestrogen en progestageen die lager zijn dan de doses die worden gebruikt in combinatie met hormonale anticonceptie en worden verstrekt in combinatie met relugolix, een gonadotropine-releasing hormoon (GnRH)-receptorantagonist die de aanmaak van oestrogen en progestageen door de eierstokken onderdrukt. De estradiolgehalte van Riepeo vallen binnen het bereik dat wordt waargenomen in de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus. Als een ATE/VTE optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt. Riepeo is contra-indiceerd bij vrouwen met venuze of arteriële trombo-embolische ziekte in het verleden of heden. **Risicofactoren voor venuze trombo-embolie (VTE):** Het risico op venuze trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel hieronder).

Risicofactor	Opmerking
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Langdurige immobilisatie, zware operatie of groot trauma	In deze situatie is het aan te bevelen om het gebruik van het geneesmiddel te staken (in geval van een electieve ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige mobilisatie te hervatten.
Bij een positieve familieanamnese (VTE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolische ziekte van de zwangerschap en vooral met de 6 weken durende periode van het puurperium. **Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie):** Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij Riepeo gebruiken. De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT): unilaterale zwelling van een been en/of voet of lange en ader in het been; pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen; verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been. De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE): plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling; plotselinge hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoe (bloedspuwing); scherpe pijn op de borst; ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid; snelle of onregelmatige hartslag. **Symptomen van trombo-embolie ("kortademigheid", "hoesten")** zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonen of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties). **Risicofactoren voor arteriële trombo-embolie (ATE):** In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van oestrogen- of progestageenproducten geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben. Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties bij vrouwen die een product met oestrogen en progestageen gebruiken, kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 2). **Symptomen van ATE:** Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de arts te informeren dat zij Riepeo gebruiken. De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA): plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam; plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie; plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen; plotselinge moeite met zien in een of beide ogen; plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak; verminderd bewustzijn, of flauwteën of van zonder epileptische aanval. Symptomen van voortdurende aard suggereren dat het vooral een transiënte ischemische aanval (TIA) is. De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI): pijn, ongemak, druk, of een zwaar gevoel of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen; ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag; vol gevoel, indigestie of naar adem snakken; transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid; extreme zwakte, angst of kortademigheid; snelle of onregelmatige hartslag. **Risico van boverlies:** Bij sommige vrouwen die met Riepeo worden behandeld, die bij aanvang van de behandeling een normale botmineraaldichtheid (BMD) hadden, werd een boverlies van 3-8% gemiddeld. Daarom wordt een DXA-scan na de eerste 52 behandelweekken aanbevolen om na te gaan of de patiënt geen ongewenste mate van BMD-verlies heeft die groter is dan het voordeel van behandeling met Riepeo. De voordelen en risico's van Riepeo bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lage traumafactuur of andere risicofactoren voor osteoporose of boverlies, onder wie patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de BMD kunnen aantasten,

Risicofactor	Opmerking
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij het geneesmiddel willen gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body-mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.
Bij een positieve familieanamnese (ATE), ooit opgetreden, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders.	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij het geneesmiddel gebruikt.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van het geneesmiddel (die prodrumaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteenemie, hartkierziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

moeten worden overwogen voordat behandeling wordt ingesteld. Aanbevolen wordt om een DXA-scan uit te voeren voordat de behandeling met Riepeo bij deze patiënten wordt gestart. Met Riepeo mag niet worden gestart als het risico dat gepaard gaat met BMD-verlies groter is dan het mogelijke voordeel van de behandeling. **Levertuornomen of leverziekte:** Riepeo is contra-indiceerd bij vrouwen met benigne of maligne levertuornomen of een leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd. De behandeling moet worden gestopt als er geconstateerd wordt dat < 1% van de met Riepeo behandelde deelnemers asymptomatische tijdelijke verhogingen van alanineaminotransferase (ALT) in serum op van ten minste 3 keer de bovengrenzen van het referentiebereik. Acute afwijkingen in de leverfunctie kunnen stopzetting van het gebruik van Riepeo noodzakelijk maken totdat de leverfunctie weer normaliseert. **Uteriene bloedingen:** De blootstelling aan relugolix is hoger bij patiënten met een malige of ernstige nierfunctiestoornis, hoewel er geen dosisaanpassing nodig is. De hoewel het relugolix die door hemodialyse wordt verwijderd, is onbekend. **Verandering in het menstruele bloedingsspatio:** Patiënten moeten worden geïnformeerd dat behandeling met Riepeo binnen de eerste 2 maanden van behandeling meestal leidt tot een vermindering van het menstruele bloedverlies of amenorroe. Vrouwen die Riepeo kregen, hadden kans op amenorroe (51,6%) of cyclisch bloeden (15,4%), terwijl de rest (31,9%) een onregelmatig bloedingsspatio had bij de beoordeling in week 24. Bovendien had 70,6% van de vrouwen die Riepeo kregen bij de beoordeling in week 52 kans op amenorroe. In de aanhoudende hevige bloedingen moeten de patiënten hun arts op de hoogte brengen. **Anticonceptieve eigenschappen van Riepeo:** Riepeo biedt afdoende anticonceptie wanneer het gedurende ten minste 1 maand wordt gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet echter worden verteld dat de ovulatie niet na het staken van de behandeling zal terugkeren. Daarom moet onmiddellijk na stopzetting van de behandeling met alternatieve anticonceptie worden gestart. **Verminderd vermogen om zwangerschap te herkennen:** Vrouwen die Riepeo innemen, hebben vaak last van amenorroe of van een afname van de gevoeligheid, intensiteit of duur van de menstruele bloeding. Deze verandering in het menstruele bloedingsspatio kan het vermogen verminderen om het optreden van een zwangerschap tijdig te herkennen. Voer een zwangerschapstest uit als er een zwangerschap wordt vermoed en staak de behandeling als de zwangerschap is bevestigd. **Prolaps of expulsië van baarmoederfibrom:** Submucosale baarmoederfibromen komen vaak voor (15% tot 20% van de vrouwen met baarmoederfibromen) en sommige hebben een prolaps via de baarmoederhals of worden uitgedreven, soms met een tijdelijke vergering van de uterine bloeding. Vrouwen van wie bekend is of vermoed wordt dat ze submucosale baarmoederfibromen hebben, moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van prolaps of expulsië van baarmoederfibromen tijdens behandeling met Riepeo, en moeten contact opnemen met hun arts als zich opnieuw ernstige bloedingen voordoen nadat de bloedingssymptomen tijdens de behandeling met Riepeo zijn verbeterd. **Depressie:** Observeer vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie nauwkeurig en stop met Riepeo als de depressie in ernstige mate terugkomt. Er zijn beperkte gegevens over het verband tussen Riepeo en andere producten die estradiol en progestageen bevatten en het ontstaan van depressie of exacerbatie van een bestaande depressie. Vrouwen moet worden geïnformeerd contact op te nemen met hun arts in geval van stemmingswisselingen en depressieve klachten, ook na aanvang van de behandeling. **Hypertensie:** Hoewel er enkele verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij vrouwen die Riepeo innemen, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Als zich tijdens het gebruik van Riepeo echter aanhoudende klinisch significante hypertensie ontwikkelt, moet de hypertensie worden behandeld in het voordeel van voortzetting van de therapie worden beoordeeld. Als de behandeling met Riepeo wordt gestopt, kan het gebruik worden hervat als er met antihypertensieve behandeling normotensieve waarden kunnen worden bereikt. **Galblaasaandoening:** Bij gebruik van oestrogen en progestageen, waaronder Riepeo, is het optreden van verergeren van aandoeningen zoals galblaasaandoening, cholelithiasis en cholecystitis gemeld, maar het bewijs voor een verband met Riepeo is niet overtuigend. **Laboratoriumtests:** Het gebruik van oestrogen en progestageen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijsnij-, nierfunctie-, plasmaconcentraties van (drager)eiwit, bijv. corticosteroiden-bindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties, parameters van kooldraaemetabolisme en parameters van stolling en fibrinolysie. Veranderingen blijven in het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik. **Lactose:** Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **BIJWERKINGEN:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen waren opvliegers (8,3%) en uterine bloedingen (4,7%). **List van bijwerkingen:** De bijwerkingen zijn onderverdeeld op basis van frequente en systeem/organklasse. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen van gemiddelden gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (> 1/10), vaak (> 1/100, < 1/10), soms (> 1/1.000, < 1/100), zelden (> 1/10.000, < 1/1.000) en niet bekend (kan < 1/10.000) en niet bekend (kan < 1/10.000). **Psychische stoornissen:** Vaak: Prikbaanheid. **Bloedvaataandoeningen:** Vaak: Oviplegers. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Dyspepsie. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Alopecia, hyperhidrose, nachtelijk zweten. **Voortplantingsstelsel- en hormonaandoeningen:** Vaak: Uteriene bloeding (omvat amenorroe en metrorrhagie), borstzwaarte, verminderd libido. **Soms:** Expulsië van baarmoederstroom. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel de bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beropsgoedkeuren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Hypofose- en hypothalamushormonen en analogen, antagonisten van de GnRH-releasing hormoon, ATC-code: H01CC54. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Gedeon Richter Plc., Győrút 19-21, 1103 Budapest, Hongarije. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/21/1565/001-002. **AFLEVERINGSWIJZE:** Uitsluitend Recept (U.R.). Voor prijzen zie Z-index-taxe (van zodra gecommuniceerd). **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 10/2021.



KEPDI/PAEL/19/001_NL, date of creation: 03/2022, VU, Isabelle de Waesche, Groot-Bijgaarden

Prenatale screening op cytomegalovirus: tijd voor herevaluatie?

dr. A. Reuss arts, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Radboudumc Nijmegen en Praxis Central, Essen, Duitsland

drs. K.R.M. van der Meij onderzoeker, afdeling Humane genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

dr. A.C.T.M. Vossen arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Leiden

dr. E. van Leeuwen perinatoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

prof. dr. L. Henneman hoogleraar Patiëntenperspectief, afdeling Humane genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

dr. E.A. Sistermans laboratoriumspecialist klinische genetica, afdeling Humane Genetica en Amsterdam Reproduction & Development onderzoeksinstituut, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

prof. dr. M.C. Cornel hoogleraar community genetics & public health genomics, afdeling Humane genetica, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

dr. B.H.W. Faas laboratoriumspecialist klinische genetica, afdeling Genetica, Radboudumc, Nijmegen

Screening op cytomegalovirus (CMV)-infectie is in geen enkel land opgenomen in screeningsprogramma's voor zwangeren, onder andere omdat er nog geen bewezen effectieve behandelingsmogelijkheid is. Recente onderzoeken geven echter aanwijzingen voor een potentiële reductie van maternale-foetale transmissie van CMV door farmacologische interventie kort na het optreden van een primo-infectie in de vroege zwangerschap. Hoewel uitgebreider onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke vroeginterventies noodzakelijk is, zullen deze ontwikkelingen in de toekomst mogelijk leiden tot het heroverwegen van het opnemen van screening op CMV in het landelijke prenatale screeningsprogramma.

Introductie

Het cytomegalovirus (CMV) wordt overgedragen door nauw contact van slijmvlies en infectieus secreet. Vooral kleine kinderen kunnen grote hoeveelheden virus uitscheiden. Net als andere typen herpesvirussen persisteert het virus na een eerste infectie (primo-infectie) latent levenslang en kan periodiek reactivatie optreden. Ook kan herinfectie met een genetisch andere stam van het virus optreden.

Bij volwassenen verloopt een CMV-infectie meestal asymptomatisch, hoewel een infectie bij personen met een verzwakt immuunsysteem een ernstig beloop kan hebben. De belangrijkste ziektelast van CMV-infecties ligt echter bij de congenitale infecties.

Een congenitale CMV-infectie kan veroorzaakt worden door zowel een maternale primo-infectie als een herinfectie/reactivatie (non-primaire infectie = NPI) tijdens de zwangerschap.¹ De geboorteprevalentie van congenitale CMV in Nederland is 0,5 procent. Dit betekent dat er jaarlijks ongeveer 900 kinderen met een al dan niet symptomatische congenitale CMV-infectie worden geboren: naar schatting 180 houden hier blijvende gevolgen aan over, vooral gehoorverlies, ontwikkelingsachterstand en chorioretinitis.² Congenitale CMV-infectie is de belangrijkste oorzaak voor niet-genetisch sensorineuraal gehoorverlies.

Klinische presentatie van congenitale CMV-infectie

CMV-geïnfecteerde foetussen kunnen zich presenteren met onder andere echodense darmen, ventriculomegalie, intracerebrale afwijkingen en groeiachterstand. Bij de geboorte is ~10 procent van de pasgeborenen symptomatisch, ongeveer de helft hiervan heeft langetermijngevolgen. Vijf tot 10 procent van de asymptomatische pasgeborenen ontwikkelt in de eerste zes levensjaren doofheid, chorioretinitis of neurologische ontwikkelingschade, zogenaamde restverschijnselen als gevolg van tijdens de zwangerschap opgelopen schade of postnatale schade ten gevolge van doorgaande virusrepletie en/of hiermee gepaard gaande inflammatie. In totaal is er bij 15-20 procent van de pasgeborenen met congenitale CMV dus langetermijnschade.²

Risico tijdens de zwangerschap

Maternale primo-infecties gaan gepaard met een risico op maternale-foetale transmissie. Dit risico, weergegeven in tabel 1, wordt geschat op ~21 procent indien de infectie periconceptieel verworven is, en op ~37 procent indien de infectie in het eerste trimester verworven is. Een deel van de transmissies leidt tot embryopathie met ernstige korte- en langetermijngevolgen voor het (ongeboren) kind: deze wordt geschat op ~29 procent voor perinataal verworven infecties en op ~19 procent voor infecties die in het eerste trimester verworven zijn.^{1,3} Met het toenemen van de zwangerschapsduur stijgt het risico op verticale transmissie, maar zijn de langetermijngevolgen voor het (ongeboren) kind beperkter.

Over het verticale transmissierisico per trimester bij NPIs is weinig bekend. Wel is duidelijk dat ook NPIs een significante rol spelen bij congenitale CMV-infecties en vergelijkbare risico's geven op symptomen bij geboorte en langetermijnschade. Naar schatting heeft in Nederland minstens de helft van de kinderen met congenitale CMV deze infectie opgelopen ten gevolge van een non-primaire infectie bij de moeder.²

Tabel 1. Zwangerschapsduur ten tijde van maternale primo-infectie gerelateerd aan het verticale transmissierisico, risico op ernstige afwijkingen tijdens de zwangerschap, bij de geboorte en gehoorverlies, volgens Chatzakis et al.³

Tijdstip maternale primo-infectie	Verticaal transmissierisico (%)	Risico op foetale consequenties ³ tijdens de zwangerschap (% ⁴)	Risico op neurologische symptomen tijdens neonatale periode (% ⁴)	Risico op ernstig gehoorverlies of neurologische ontwikkelingsstoornis bij follow-up ⁵ (% ⁴)
Preconceptieel ¹	5,5			
Periconceptieel ²	21,0	28,8	1,3	?
1 ^e trimester	36,8	19,3	9,1	22,8
2 ^e trimester	40,3	0,9	0,3	0,1
3 ^e trimester	66,2	0,4	0,4	0

¹ Gedefinieerd als drie maanden voor de laatste menstruatie.

² Gedefinieerd als vier weken voor tot zes weken na de laatste menstruatie.

³ Gedefinieerd als de aanwezigheid van neurologische symptomen bij de geboorte of tijdens de zwangerschap, waarvoor beëindiging heeft plaatsgevonden.

⁴ Percentage van foetussen met bewezen infectie.

⁵ Follow-up variërend van zes maanden tot vijf jaar.

Diagnostiek en screening: huidige stand van zaken

Screening

In Nederland wordt screening niet geadviseerd⁴, maar vindt tijdens de zwangerschap alleen diagnostiek naar maternale CMV-infectie op indicatie plaats (zie Diagnostiek). De reden hiervoor is dat er geen mogelijkheden tot secundaire preventie of vroegbehandeling zijn en dat de ernst van het ziektebeeld bij geïnfecteerde kinderen sterk kan variëren, van gezond tot ernstig aangedaan.

Diagnostiek

Tijdens de zwangerschap vindt momenteel alleen diagnostiek naar maternale CMV-infectie plaats indien er een verdenking is op foetale CMV-infectie op basis van echoscopische bevindingen.

De diagnostiek van maternale infectie bestaat uit het testen op de aanwezigheid van CMV-specifieke IgM- en IgG-antistoffen, eventueel aangevuld met CMV-IgG-aviditeitstesten. Echter, na maternale infectie kan het virus al na 3-4 weken in de placenta aantoonbaar zijn, terwijl de IgM productie pas detecteerbaar is na 4-5 weken.

Door het aantonen van CMV-specifieke IgG-antistoffen in een eerder seronegatieve zwangere (seroconversie), of door het aantonen van CMV-specifieke IgM- en IgG-antistoffen in combinatie met een lage IgG-aviditeit, kan een maternale primo-infectie worden vastgesteld. Een CMV-NPI kan serologisch niet vastgesteld worden.

Het testen op de aanwezigheid van viraal DNA in het maternale bloed lijkt binnen de huidige diagnostische strategie, waarbij alleen getest wordt bij specifieke indicaties, van weinig toegevoegde waarde, aangezien de afwezigheid van viraal DNA, gezien de kinetiek van het virus, een recente actieve infectie niet uitsluit. Daarnaast kan CMV-DNA soms langdurig worden aangetoond na een primo-CMV-infectie en worden gedetecteerd bij seropositieve zwangeren. Een foetale CMV-infectie wordt vastgesteld door het aantonen van viraal DNA in vruchtwater.

Preventie

Er zijn drie typen van preventie te onderscheiden, te weten:

- A. Primaire preventie, waarmee het voorkomen van een maternale infectie wordt bedoeld,
- B. Secundaire preventie, waarmee het voorkomen van foetale infectie wordt bedoeld,
- C. Tertiaire preventie, waarmee het voorkomen/reduceren van ernstige schade bij bewezen infectie, door middel van antivirale medicatie, wordt bedoeld.

Hieronder wordt nader ingegaan op de eerste twee vormen van preventie.

Primaire preventie

Bij afwezigheid van een geregistreerd vaccin betreft primaire preventie vooral het treffen van hygiënemaatregelen om maternale infectie periconceptieel of tijdens het eerste trimester te voorkomen. Het grootste infectierisico voor zwangere vrouwen wordt gevormd door (hun eigen) kinderen, die het virus in hoge mate kunnen uitscheiden en overdragen. Uit onderzoek is gebleken dat voorlichting over hygiënemaatregelen bij kinderwens bij het bekend zijn van een CMV-seronegatieve status het risico op een primo-infectie met 50-85 procent kan verminderen.⁵ Desondanks is er in Nederland relatief weinig aandacht voor deze vorm van preventie.

Momenteel is nog onduidelijk of de NPIs, met risico voor het kind, vooral bestaan uit herinfecties of reactivaties, maar indien herinfecties hier een significante rol in spelen zijn dezelfde maatregelen van belang.

Secundaire preventie

Aangezien actieve NPIs serologisch niet vastgesteld kunnen worden heeft onderzoek naar de mogelijkheden van secundaire preventie zich tot nu toe beperkt tot onderzoek naar preventie bij primo-infecties. Recente studies, samengevat in tabel 2, laten veelbelovende resultaten zien.

Tabel 2. Overzicht van de recent gepubliceerde studies naar de preventie van maternale-foetale transmissie

Referentie nummer	Jaar van publicatie	HIG / Valaciclovir	Type studie	Inclusie ¹	Aantal inclusies	Start en duur behandeling	Aantal transmissies (obv amniocentese)	Bijwerkingen	Opmerkingen
10 ²	2019	HIG (tweewekelijks, 200 IU per kg lichaamsgewicht)	Observationeel	Primo-infectie in eerste trimester, inclusie voor 14 weken	Eerste trimester: 40 Historisch cohort: 108	11.1 weken (gemiddeld) tot amniocentese	1/40 (2.5%) 38/108 (35.2%)	Geen	Voor natuurlijk beloop zijn de data van een historisch cohort gebruikt.
11 ²	2021	HIG (biweekly, 200 IU per kg lichaamsgewicht)	Observationeel	Primo-infectie in eerste trimester, inclusie starten voor 14 weken	Eerste trimester: 53 Periconceptioneel: 100	10.6 weken (median) tot amniocentese	5/53 (9.4%) 5/100 (5%)	Niet klinisch significant	Observationele studie
12	2020	Valaciclovir, 8 g/dag (2x4 g)	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial	Primo-infectie in eerste trimester of periconceptioneel, inclusie starten voor 16 weken	Eerste trimester: 19 Placebo: 23 Periconceptioneel: 26 Placebo: 24	11.5 weken (median) tot amniocentese	2/19 (11%) 11/23 (48%) 3/26 (12%) 3/24 (13%)	Niet klinisch significant	Zwangeren met een eerste trimester infectie werden korter na de infectie behandeld dan zwangeren met een periconceptionele infectie
13	2021	Valaciclovir, 8 g/dag (2x4 g)	Case-control	Primo-infectie vastgesteld voor 14 weken	Eerste trimester: 37 Controle: 39 Periconceptioneel: 28 Controle: 26	12.71 weken (median) tot amniocentese	7/37 (19%) 17/39 (44%) 1/28 (4%) 2/26 (8%)	Reversibel acuut nierfalen (n=1)	Bijwerkingen hebben mogelijk te maken met de hoge dosis Valaciclovir tweemaal per dag. Auteurs stellen een dosis van 4x2gr per dag voor om bijwerkingen te voorkomen.

¹ In alle publicaties zijn de infecties serologisch vastgesteld met behulp van IgG, IgM en IgG-aviditeitsbepalingen.

² De studie beschreven in referenties 10 en 11 is een voortgaande observationele studie: de veertig inclusies van referentie 13 vormen tevens onderdeel van de studie in referentie 14.

Secundaire preventie met hyperimmunoglobulinen (HIG)

CMV hyperimmunoglobuline (HIG) is een preparaat met een hoge antilichaamtiter tegen CMV. Eerdere studies naar het effect van HIG op de verticale transmissie lieten wisselende resultaten zien.^{6,7,8,9} Een recente studie van een groot observationeel cohort met 149 zwangere vrouwen toont echter wel een effect van HIG op de verticale transmissie. In tegenstelling tot de eerdere studies werd door de groep van Kagan^{10,11} vroeg gestart met infusies en een hoge dosis HIG toegediend, met een tweewekelijkse frequentie. Door middel van onderzoek op vruchtwater werd onderzocht of er transmissie had plaatsgevonden: dit bleek het geval te zijn bij 9,4 procent bij eerste trimester infecties (5/53 casussen) en bij 5 procent bij periconceptionele infecties (5/100 casussen). In de studies van Kagan *et al.*^{10,11} werd geen controlecohort onderzocht, maar is de reductie vergeleken met de transmissie van 35,2 procent in een historisch cohort. Doordat de diagnose primo-infectie onder andere werd gesteld door het hebben van een lage IgG-aviditeit in het eerste trimester is niet uitgesloten dat een deel van deze zwangere vrouwen een periconceptionele CMV-infectie had, met van nature een lager transmissierisico (tabel 1).

Dit zou het behandeldeffect kunnen verdunnen. Het nut van vroege en hoog gedoseerde HIG als secundaire profylaxe zou derhalve met gerandomiseerde gecontroleerde studies nader onderzocht moeten worden.

Secundaire preventie met antivirale medicatie

In 2020 werd een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) gepubliceerd naar secundaire preventie met het antivirale middel Valaciclovir.¹² Ook in deze studie werden alleen zwangere vrouwen met een periconceptionele of in het eerste trimester verworven primo-infectie geïncludeerd. Orale inname werd zo snel mogelijk na vaststelling van de infectie gestart (<16^e week) en ook in deze studie werd de maternale-foetale transmissie onderzocht in vruchtwater bij 20 weken. Dit gold voor zowel de behandelde groep als de placebogroep, met in beide groepen 45 zwangeren. In de totale studiegroep werd transmissie gezien in 11 procent van de zwangerschappen, in de placebogroep was dit 30 procent. Echter, als alleen eerste-trimester-infecties werden meegenomen in de analyse, bleek de overdracht in de behandelde groep 11 procent te zijn, vergeleken met 48 procent in de placebogroep. Verder bleek dat bij

de foetussen die ondanks Valaciclovir-behandeling toch geïnfecteerd waren, de behandeling aanzienlijk later na het verwerven van de infectie was gestart dan bij de foetussen waarbij geen transmissie was opgetreden. Een tweede studie van Faure-Bardon *et al.*¹³ laat eveneens zien dat de foetale infectie lager is in de met Valaciclovir behandelde groep. Hoewel deze data van studies uit 2020 en 2021 veelbelovend zijn, betreft het kleine aantallen (zie tabel 2), en aanvullend onderzoek in de vorm van een RCT is zeer wenselijk. In de bovengenoemde studies^{10,11,12,13} waren klinisch relevante negatieve effecten van de behandeling voor de zwangere zelf en de foetus zeer zeldzaam, hetgeen voor Valaciclovir ook blijkt uit de recente analyse van Ville en Leruez-Ville.¹⁴

Toekomstperspectief: screening op CMV voor alle zwangere vrouwen?

In het tijdvenster tussen 2 maanden voor tot 3 maanden na de conceptie (de periode waarin door foetale CMV infectie ernstige embryopathie kan ontstaan) is het voorkomen van een maternale CMV infectie door middel van primaire preventieve maatregelen van groot belang en bestaat, in geval van een bewezen actieve maternale infectie, in de (nabije) toekomst wellicht de mogelijkheid tot secundaire preventie door middel van farmacologische interventies. De resultaten van de onderzoeken naar secundaire preventie zijn veelbelovend, maar hiervoor is het noodzakelijk zwangere vrouwen at risk voor een actieve infectie vroeg in de zwangerschap te identificeren met behulp van screening.

Serologische screening op CMV zou aan het huidige eerste trimester screeningsprogramma Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) toegevoegd kunnen worden. Gescreend kan worden op de aanwezigheid van IgG- en IgM-antistoffen, eventueel aangevuld met een IgG-aviditeitstest om het moment van infectie zo nauwkeurig mogelijk vast te stellen. Met deze screening kan een primaire infectie wel opgespoord worden, maar blijft een actieve NPI onopgemerkt.

Recent verschenen enkele publicaties waarbij maternale CMV-viraemie onderzocht werd in data van de niet-invasief prenatale test (NIPT).^{15,16} Met de NIPT-strategie, zoals die in Nederland wordt toegepast voor de screening op foetale trisomie, wordt het celvrije DNA in het maternale plasma gesequenced, en vervolgens wordt alleen het humane DNA geanalyseerd. In de beide genoemde publicaties werd juist het niet-humane DNA onderzocht op CMV-DNA. Beide studies laten zien dat fragmenten van het CMV-genoom inderdaad aangetoond konden worden in de NIPT-data.

Het voordeel van screenen op CMV-DNA met gebruikmaking van NIPT-data is dat de NIPT in Nederland wordt aangeboden aan alle zwangere vrouwen. Bij keuze voor screening op een foetale trisomie met NIPT worden deze data dus zonder extra kosten gegenereerd. Dit betekent dat met het aanbieden van een enkele prenatale screeningstest zowel genetische afwijkingen als maternale infecties opgespoord zouden kunnen worden.

Het nadeel van CMV-screening via de NIPT is dat met NIPT alleen de aan- of afwezigheid van viraal DNA op een specifiek moment bepaald kan worden. Gezien de kinetiek van het

virus zou hiermee een recent actieve infectie, waarbij er geen sprake meer is van viraemie, onopgemerkt kunnen blijven. Anderzijds zou een zeer recente infectie, waarbij er al wel sprake is van viraemie, maar nog niet van IgM-productie, juist wel opgespoord kunnen worden. Bovendien kan een actieve NPI, welke leidt tot viraemie met potentiële risico's voor het ongeboren kind, in tegenstelling tot met serologische testen, wel opgespoord worden.

Overigens kiest minder dan de helft van de zwangere vrouwen voor foetale aneuploidiescreening met behulp van NIPT.¹⁷ Voor de zwangeren die hier niet voor kiezen, maar wel CMV-screening willen, zal een alternatief voorhanden moeten zijn. De bruikbaarheid van de NIPT-data voor het vaststellen van een maternale primaire danwel nonprimaire CMV-infectie, die gepaard kunnen gaan met verticale transmissie, en daarmee de toepasbaarheid van NIPT als eventuele CMV-screeningstool, alsmede de inpasbaarheid in een eventuele screeningsstrategie, worden momenteel binnen het NIPT Consortium onderzocht.

Tijd voor herevaluatie?

Door de recente ontwikkelingen bestaat er wereldwijd consensus over het belang van extra aandacht voor CMV tijdens de zwangerschap, bij zowel zorgverleners als zwangeren. Bij beide groepen is de kennis over CMV vaak beperkt. Bewustwording van de risico's bij het grote publiek, zwangere vrouwen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en het geven van voorlichting over risicobeperkende maatregelen tijdens de zwangerschap (primaire preventie) is niet alleen van vitaal belang, maar ook realiseerbaar.

Daarnaast zijn, om het effect van middelen als HIG en Valaciclovir als therapieën voor secundaire preventie nader te onderzoeken, grootschalige gerandomiseerde onderzoeken essentieel.

Onderzoek naar mogelijke strategieën heeft zich tot nu toe geconcentreerd op congenitale CMV-infecties ten gevolge van primo-infecties. NPIs zijn hier niet in meegenomen, aangezien actieve NPIs serologisch niet te onderscheiden zijn van latente NPIs. Onderzoek zal moeten uitwijzen of virus detectie met behulp van NIPT-data, al dan niet in combinatie met serologie, een rol kan spelen bij het identificeren van actieve primaire en nonprimaire infecties.

Hoewel in 2017, ten tijde van de NVOG richtlijn *Cytomegalie en Zwangerschap*⁴, terecht geconcludeerd werd dat er geen mogelijkheden voor secundaire preventie of vroegbehandeling voor foetale CMV-infectie waren, werpen de data van enkele recente studies een ander licht op de mogelijkheden van secundaire preventie bij deze congenitale infectie, die met name bij maternale infectie tussen 6 weken voor tot 14 weken na de conceptie ernstige embryopathie kan veroorzaken.^{10,11,12,13} Indien de effectiviteit van deze interventies bevestigd kan worden in studies van hoge kwaliteit, zal routinematige screening op CMV-infectie bij zwangere vrouwen, op welke wijze dan ook, heroverwogen dienen te worden.

Referenties

- Leruez-Ville M. & Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1671-1680.
- de Vries J.J.C., Korver A.M.H., Verkerk P.H., Rusman L., Claas E.C.J., Loeber J.G., et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: Birth prevalence and risk factors. *J. Med. Virol.* 2011;83:1777-1782.
- Chatzakis C., Ville Y., Makrydimas G., Dinas K., Zavlanos A. & Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):870-883.
- NVOG-richtlijn Cytomegalievirus (CMV) en zwangerschap, 2017.
- Revello M.G., Tibaldi C., Masueli G., Frisina V., Sacchi A., Furione M., et al. Prevention of primary Cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015;1205-1210.
- Nigro G., Adler S.P., la Torre R. & Best A.M. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1350-1362.
- Polollo E., Parruti G., D'Arcangelo F., Tracanna E., Clerico L., Savini V., et al. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of standard intravenous immunoglobulins in pregnant women with primary Cytomegalovirus infection. *Clinical and Vaccine Immunol.* 2012;1991-1993.
- Revello M.G., Lazzarotto T., Guerra B., Spinillo A., Ferrazzi E., Kustermann A., et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1316-1326.
- Hughes BL. Randomized Trial to Prevent Congenital CMV. YMOB.
- Kagan K.O., Enders M., Schampera M.S., Baeumel E., Hoopmann M., Geipel A., et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383-389.
- Kagan K.O., Enders M., Hoopmann M., Geipel A., Simonini C., Berg C., et al. Outcome of pregnancies with a very recent primary cytomegalovirus infection in the first trimester treated with hyperimmunoglobulin: an observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):560-567.
- Shahar-Nissan K., Pardo J., Peled O., Krause I., Bilavsky E., Wiznitzer A., et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):779-785.
- Faure-Bardon V., Fourgeaud J., Stirnemann J., Leruez-Ville M. & Ville Y. Secondary prevention of congenital CMV infection with valaciclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;irst published: 16 May 2021 <https://doi.org/10.1002/uog.23685>.
- Ville Y. & Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. First published: 01 September 2021 <https://doi.org/10.1002/uog.24753>.
- Chesnaï V., Ott A., Chaplais E., Gabillard S., Pallares D., Vauloup-Fellous C., et al. Using massively parallel shotgun sequencing of maternal plasmatic cell-free DNA for cytomegalovirus DNA detection during pregnancy: a proof of concept study. *Sci Rep.* 2018;12;8(1):4321.
- Peddu V., Bradley B.T., Casto A.M., Shree R., Colbert B.G., Xie H., et al. High-resolution profiling of human cytomegalovirus cell-free DNA in human plasma highlights its exceptionally fragmented nature. *Sci Rep.* 2020;28;10(1):3734.
- van der Meij K.R.M., de Groot-van Mooren M., Carbo E.W.S., Pieters M.J., Rodenburg W., Sistermans E.A., et al. Dutch NIPT Consortium. Uptake of fetal aneuploidy screening after the introduction of the non-invasive prenatal test: A national population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100:1265-1272.

Samenvatting

Hoewel congenitale cytomegalovirus (CMV)-infectie wereldwijd de meest voorkomende congenitale virale infectie is met potentieel ernstige klinische consequenties voor de foetus/pasgeborene, is screening op CMV bij zwangere vrouwen in geen enkel land opgenomen in screeningsprogramma's. Hoewel de meeste CMV-infecties voor de zwangere zelf asymptomatisch verlopen, kan voor de foetus met name een actieve infectie voor het tweede trimester ernstige consequenties hebben. Recente onderzoeken suggereren een reductie van de maternale-foetale transmissie door farmacologische interventies. Uitgebreider onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke therapieën, als basis voor een zinvolle heroverweging omtrent opname van screening op CMV in het landelijke prenatale screeningsprogramma, is essentieel.

Trefwoorden

cytomegalovirus, CMV-screening, secundaire preventie

Summary

Even though congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital viral infection worldwide with potentially serious clinical consequences, CMV screening in pregnant women is not offered routinely. Most maternal CMV infections are asymptomatic. Fetal infections, however, especially those resulting from active maternal infections before the second trimester, can lead to serious complications in fetuses and infants. Recent studies suggest the possibility to reduce the maternal-fetal transmission by timely pharmacological interventions. Larger RCTs are needed to further investigate the effectiveness of these therapies, the results of which can be used for re-evaluating the integration of CMV screening in national prenatal screening programmes.

Keywords

cytomegalovirus, CMV-screening, secondary prevention

Contact

dr. B.H.W. Faas, brigitte.faas@radboudumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Jeroen van Dillen is de wisselcolumnist van deze editie. Hij is gynaecoloog en UHD onderwijs in het Radboudumc in Nijmegen. Zijn professionele passies liggen binnen de verloskundige zorg, onderzoek en onderwijs. In zijn columns vertelt hij over het leren buiten de eigen grenzen; iets wat hem als oud-tropenarts niet vreemd is.



dr. Jeroen van Dillen

Grenzeloos

'Het was een rustige avond op de verloskamers en de coassistent en de verloskundige in opleiding (vio) bespraken wie de enige barende vrouw mocht begeleiden. De heersende afspraak is dat er één student bij een bevalling aanwezig kan zijn. De klinisch verloskundige kwam te hulp: ze vroeg aan de barende of beide studenten haar samen mochten begeleiden. De verloskundige zelf zou in de hoek staan en foto's nemen. Aldus geschiedde. De vio leerde de co te begeleiden, de co leerde hoe het kind te ontwikkelen én de ouders hadden een prachtige fotoreportage: een interprofessionele leersituatie met win-win-win.'

Ik kan me voorstellen dat u bij de titel van deze column had verwacht dat het ergens anders over zou gaan. Grensoverschrijdend gedrag is recent veel in het nieuws. Met de term grenzeloos wil ik echter aandacht geven aan leren en werken buiten bestaande grenzen, bijvoorbeeld die van je eigen discipline. Volgens *Van Dale* betekent interprofessioneel, 'tussen verschillende beroepsgroepen'. In het Radboudumc wordt gesproken van interprofessioneel als twee of meer professies van, met en over elkaar leren. Het uitgangspunt is dat de patiënt participeert en dat samenwerking gebeurt vanuit één visie en zorgplan. Door de complexiteit van de huidige zorg moeten zorgverleners over de grenzen van de eigen discipline kunnen kijken en interprofessioneel kunnen samenwerken. Interprofessioneel leren helpt toekomstige beroepsbeoefenaren hierop voor te bereiden. Het College Geneeskundige Specialismen (CGS) en het College Specialismen Verpleegkunde (CSV), de organisaties die verantwoordelijk zijn voor de opleidingen, onderschrijven de noodzaak en organiseerden vorig jaar een symposium om interprofessioneel opleiden en werken praktisch handen en voeten te geven. Want de theorie is duidelijk, maar hoe moet dat in de praktijk?

Om hier meer inzicht in te krijgen, hebben we in het Radboudumc recent een 'Expeditie Interprofessioneel Leren' onder verpleegkundigen en coassistenten georganiseerd. Studenten werkzaam op tien verschillende afdelingen kregen de vraag om een week lang te onderzoeken waar interprofessioneel leermomenten plaatsvonden. Dit leverde veel inzichten op waarvan ik er twee, voor u wellicht ook herkenbaar, wil delen:

- De grote visite is een prachtig interprofessioneel moment waarin artsen, verloskundigen, verpleegkundigen en bijvoorbeeld maatschappelijk werk samenkomen. Maar wel jammer dat de discussie met name over medische zaken gaat en zich vooral tussen de artsen onderling afspeelt...

- Elke ochtend krijgt de patiënt serieel en afzonderlijk bezoek van verschillende zorgprofessionals. Jammer dat de patiënt regelmatig zelf mag uitleggen wat de andere zorgverlener haar had verteld. Een mooi staaltje 'langs elkaar heen werken'...

De integrale geboortezorg is een smeltkroes van interprofessionele leermomenten. Maar dan moeten ze wel als zodanig worden (h)erkend en benut! Als universitair hoofddocent mag ik 'Grenzeloos Leren en Werken' de komende jaren uitwerken. Ik wil u daarover op deze plek informeren en met praktijkvoorbeelden enthousiasmeren. Zodoende daag ik u uit een grenzeloze bril op te zetten om interprofessioneel leermomenten ook in uw kliniek te leren (her)kennen en te benutten.

Ovarian cancer cachexia, a focus on body composition

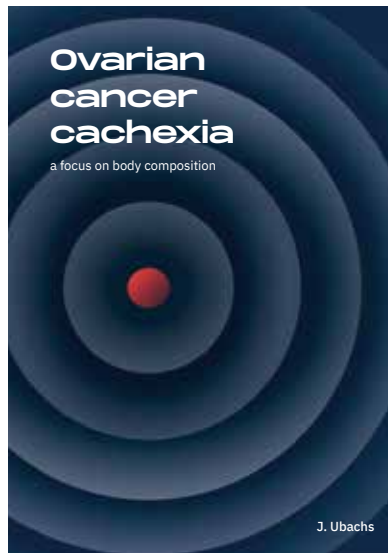
Promovendus **Jorne Ubachs** | promotor **Roy Kruitwagen, Toon Van Gorp, Steven Olde Damink** | copromotor **Sander Rensen** | 17-12-2021, Universiteit Maastricht

Waar gaat je proefschrift c.q. onderzoek over?

Het onderwerp van dit proefschrift is het optreden van cachexie bij patiënten met een ovariumcarcinoom. Tumoren kunnen het metabolisme van een patiënt beïnvloeden en spelen een rol in opname van voedingsstoffen, vraag naar voedingsstoffen en inflammatie. Deze beïnvloeding van het metabolisme door de tumor kan leiden tot een syndroom dat kankercachexie heet. Cachexie is veel voorkomend bij patiënten met een ovariumcarcinoom en leidt tot een afname in gewicht of spiermassa (sarcopenie). Veranderingen in spiermassa worden bij patiënten met kanker waargenomen door middel van CT-scans. In dit proefschrift wordt beschreven dat een afname van skeletspiermassa gedurende neo-adjuvante chemotherapie of een lage skeletspiermassa voor aanvang van therapie leidt tot slechtere uitkomsten. Daarnaast wordt beschreven welke spiergroepen op de CT-scan geschikt zijn voor dit soort analyses.

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

Cachexie is veelvoorkomend bij patiënten met een ovariumcarcinoom maar kan regelmatig onopgemerkt blijven. De officiële definitie van cachexie bestaat uit een gewichtsverlies van 5% over de afgelopen zes maanden, of een gewichtsverlies van >2% gecombineerd met verlies van spiermassa. Er is vaak sprake van gevorderde ziekte met ascites welke het gewichtverlies kan maskeren. Daarnaast worden patiënten met overgewicht vaak niet als cachectisch gezien. Het missen van de diagnose heeft verstrekkende gevolgen aangezien cachexie gepaard gaat met een lagere kwaliteit van leven, verminderde effectiviteit van behandeling, slechtere uitkomsten en negatieve psychosociale symptomen.



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

Wat veroorzaakt het spierverlies op cellulair niveau? Vanuit dierexperimentele modellen worden enkele atrogenen (genen betrokken bij afbraak van skeletspiereiwitten) aangewezen die verantwoordelijk zijn voor het optreden van afbraak van spiereiwitten. In hoofdstuk zes van het proefschrift lijkt geen rol weggelegd voor de al bekende atrogenen. Wel blijkt er sprake van een forse daling van de eiwitsynthese overeenkomend met het klinisch cachectisch beeld waarmee de patiënten zich presenteren. Daarmee is er nog geen definitieve duidelijkheid, maar wel een sterke mechanistische correlatie aangetoond.

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

Dat de patiënt meer centraal gesteld wordt in het behandelingstraject. Er moet niet alleen aandacht zijn voor de ziekte van de patiënt, maar ook voor de patiënt achter de ziekte. Dit proefschrift dient als een eerste blauwdruk om te erkennen dat er een selectie van

patiënten is die cachectisch zijn of worden en als gevolg daarvan co-morbiditeit ervaren. De beschreven objectieve meetmethoden middels CT-scan kunnen gaan helpen in shared decision making omtrent het optimaliseren van therapie, door middel van patiënt-centered-care in plaats van one-size-fits-all.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij?

Uit recent onderzoek is gebleken dat de opnameduur van cachectische patiënten tot wel twee keer zo lang is dan die van niet-cachectische patiënten en zorgkosten per opname tot wel 4600 euro hoger zijn. Het identificeren van patiënten 'at risk' zoals beschreven in dit proefschrift kan bijdragen aan reductie in zorgkosten door implementatie van interventieprogramma's.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Er worden in dit proefschrift enkele theorieën beschreven over de causaliteit tussen verminderde overleving en afname van spiermassa. Wat ik terugzie in vrijwel alle studies is dat patiënten met een lage spiermassa meer bijwerkingen ervaren van chemotherapie. Er is reden om aan te nemen dat er bij de cachectische patiënten meer dosis limiterende toxiciteit optreedt. Ik zou in een trial willen onderzoeken of dosering van chemotherapie met behulp van CT-scans (in plaats van BSA) zou leiden tot minder toxiciteit en uiteindelijk betere overleving.

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

Handboek openheid na incidenten in de zorg Over communicatie, cultuur en peer-support

Ank Louwes

In Handboek openheid na incidenten in de zorg - Over communicatie, cultuur en peer-support staat open communicatie centraal.

De inhoud is gebaseerd op zowel wetenschappelijke literatuur als casuïstiek. Het boek beschrijft achtereenvolgens de juridische structuren rond klachten over zorgverleners, de psychologische impact van incidenten en het belang van peer support. Vervolgens gaat het in op het belang van goede communicatie, de randvoorwaarden die daarbij horen en manieren waarop organisaties en zorgverleners daar invulling aan kunnen geven. Met veel aandacht voor de kernelementen van het open gesprek en hoe dit te oefenen.



Dit boek draagt bij aan de implementatie van open communicatie door zorgverleners na incidenten of bij klachten.

Een open en eerlijk gesprek met patiënten en hun naasten helpt bij het sneller en beter verwerken van de traumatische ervaring, door zowel patiënt als zorgverlener. Het brengt de essentie van openheid na incidenten in kaart en bespreekt de kernelementen van het open gesprek. Het is bedoeld voor iedereen in de zorg die met incidenten, calamiteiten en klachten te maken heeft of kan krijgen. En is daardoor ook waardevol voor cliënten, patiënten en hun naasten.

Handboek openheid na incidenten in de zorg

Hans Brölmann [red.]

Prijs 54,49 euro

ISBN 9789036826884

Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum

Is het B1?

In Nederland hebben 2,5 miljoen mensen van zestien jaar en ouder moeite met lezen, schrijven en/of rekenen. Er zijn zes taalniveaus: A1 (makkelijkste) tot en met C2 (moeilijkste). Taalniveau B1 bestaat uit gemakkelijke woorden die veel voorkomen in de Nederlandse taal. Informatie voor patiënten zou moeten aansluiten op taalniveau B1. Hoe doen wij het in de spreekkamer; is ons taalgebruik B1? In deze rubriek bespreken wij iedere maand een veelgebruikt woord of veelgebruikte zin, met als vraag: Is het B1?

Operatie

Ja! Het woord 'operatie' is B1. Het woord 'ingreep' is dit niet. Als uw patiënt akkoord is met een voorgestelde operatie, kunt u beter in een actieve zin uitleggen: 'we gaan de operatie plannen' in plaats van een passieve zin te gebruiken, zoals 'uw operatie zal worden gepland'.

Bron: www.ishetb1.nl

Correspondentieadres: al.rietveld@amsterdamumc.nl

Gebruik van uterusmanipulator met intra-uteriene tip bij klinisch laagstadium endometriumcarcinoom: handig, maar ook verstandig?

dr. G.A. Zoet *gynaecologie, UMC Utrecht*

dr. C.G. Gerestein *gynaecoloog-oncoloog, UMC Utrecht*

prof. dr. S. Veersema *hoogleraar benigne gynaecologie, UMC Utrecht*

Bij een klinisch laag stadium endometriumcarcinoom wordt een totale laparoscopische hysterectomie (TLH) met bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) verricht. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip. Het is niet duidelijk of deze manipulator veilig gebruikt kan worden bij een TLH vanwege endometriumcarcinoom. Uit deze PICO Bello blijkt dat de gevonden literatuur geen eenduidig antwoord geeft op de vraag of het gebruik van een uterusmanipulator de oncologische uitkomsten beïnvloedt. Het gebruik van een uterusmanipulator zonder intra-uteriene tip is onvoldoende onderzocht om definitieve conclusies uit te kunnen trekken.

Achtergrond

Endometriumcarcinoom wordt jaarlijks ongeveer 1900 keer vastgesteld in Nederland, waarvan 80 procent een klinisch laag stadium betreft (FIGO-stadium 1A en 1B).¹

De Nederlandse richtlijn Endometriumcarcinoom beschrijft chirurgie als basis voor de behandeling van endometriumcarcinoom.² In het geval van een klinisch laag stadium endometriumcarcinoom van het endometrioid type wordt hiervoor een uterusextirpatie met bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) geadviseerd. Van oudsher bestond dit uit een totale abdominale hysterectomie (TAH) met BSO, tegenwoordig veelal uit een totale laparoscopische hysterectomie (TLH) met BSO. Een laparoscopische benadering is wat betreft de oncologische uitkomst even effectief als de klassieke, open benadering.² De Nederlandse richtlijn Laparoscopische hysterectomie adviseert bij een TLH vanwege benigne pathologie gebruik te maken van een uterusmani-

pulator met intra-uteriene tip.³ Hiervan bestaan verschillende varianten; er is geen bewijs voor superioriteit van één van deze manipulatoren.⁴ In de oncologische chirurgie wordt bij een TLH vaak gebruik gemaakt van de zogenaamde McCartney tube zonder intra-uteriene tip.⁵ De vraag is of een manipulator met intra-uteriene tip veilig gebruikt kan worden bij een TLH vanwege endometriumcarcinoom.

Trials

De basis voor de TLH bij laag stadium endometriumcarcinoom werd gelegd door de LACE-trial en de LAP2-trial.^{6,7} In de multinationale LACE-trial werden 760 patiënten met een FIGO-stadium 1 endometriumcarcinoom geïncludeerd, waarvan 353 een TAH kregen en 407 een TLH. De ziektevrije overleving verschilde na 4,5 jaar follow-up niet significant: 81,3 procent in de TAH-groep en 81,6 procent in de LTH-groep.⁶ In de multicenter LAP2-trial werden 2616 patiënten met hooggradig endometriumcarcinoom FIGO-stadium 1 tot IIA geïncludeerd, waarvan 920 een TAH ondergingen en 1696 een TLH (randomisatie 2:1). Er werd na vijf jaar follow-up geen verschil in overleving en optreden van recidief endometriumcarcinoom tussen beide groepen gezien.⁷ In beide studies wordt evenwel niet beschreven welke uterusmanipulator is gebruikt en of dit effect heeft op de uitkomsten. De RCT van Mourits et al uit 2010 vergelijkt ook een TAH met TLH bij stadium I endometrioid type endometriumcarcinoom.⁸ In deze studie wordt de gebruikte uterusmanipulator wel beschreven: bij de TLH werd een McCartney tube zonder intra-uteriene tip gebruikt. De studie liet geen verschillen in complicaties tussen beide groepen zien, maar de follow-up beperkte zich tot zes maanden post-operatief.

Verskillende soorten uterusmanipulatoren

Een uterusmanipulator wordt bij de TLH gebruikt om de uterus te mobiliseren en het operatiegebied adequaat te kunnen presenteren, waarmee schade aan omliggend weefsel – met name de ureteren – wordt beperkt.⁹ Er bestaan vele verschillende soorten uterusmanipulatoren, waarvan de meeste een tip hebben die in de uterus wordt ingebracht. De uitzondering hierop is de McCartney tube die enkel de cervix omvat zonder intra-uteriene tip.⁵ In een literatuurreview van Haak et al. (2015) naar de werking en veiligheid van uterusmanipulatoren kon geen optimale uterus manipulator worden geïdentificeerd, maar werd het gebruik in oncologische chirurgie slechts zeer beperkt beschreven.⁴

Theoretisch zou het gebruik van een uterusmanipulator bij endometriumcarcinoom mogelijk disseminatie van maligne cellen veroorzaken op verschillende manieren: 1) verzwakking en mogelijke ruptuur van uteruswand, 2) tumormanipulatie bij insertie en colpotomie en 3) toename van intra-uteriene druk, waardoor maligne cellen zich verspreiden in lymfovasculaire ruimte en tubae.¹⁰ Manipulatie kan zo de lymfvasculaire space involvement (LVSI) bevorderen, waardoor tumorcellen zich peritoneaal kunnen verspreiden. Zowel LVSI als maligne cellen in peritoneaal vocht zijn geassocieerd met een slechtere prognose.^{11,12} Daarnaast zou de pathologische beoordeling van het preparaat, met name beoordeling van uitgebreidheid in de cervix, mogelijk beïnvloed worden door de intra-uteriene tip. Of er specifieke uterusmanipulatoren zijn waar deze (theoretische) bezwaren niet aan kleven, is niet bekend. Het doel van deze PICO Bello is onderzoeken of het gebruik van een

uterusmanipulator met intra-uteriene tip invloed heeft op de oncologische uitkomsten bij behandeling van klinisch laag stadium endometriumcarcinoom en of het type uterusmanipulator daarin verschil maakt.

Vraagstelling en PICO

Is het gebruik van uterusmanipulator met intra-uteriene tip geassocieerd met slechtere oncologische uitkomst bij laparoscopische hysterectomie in verband met laag stadium endometriumcarcinoom?

P = vrouwen met laag stadium endometriumcarcinoom (FIGO-stadium I - II)

I = totale laparoscopische hysterectomie met gebruik uterusmanipulator. Secundair: type uterusmanipulator.

C = totale laparoscopische hysterectomie zonder gebruik uterusmanipulator

O = oncologische uitkomst, bestaande uit overleving, optreden recidief, peritoneale verspreiding van ziekte en LVSI.

Zoekstrategie

Aan de hand van bovenbeschreven PICO werd een search op zowel Pubmed als Embase verricht met de volgende zoektermen: ("endometrial neoplasms"[mesh] OR "endometrial cancer"[tiab] OR "endometrial neoplasm"[tiab] OR "endometrial carcinoma"[tiab] OR "endometrium cancer"[tiab] OR "endometrium neoplasm"[tiab] OR "endometrium carcinoma"[tiab]) AND ("uterine manipulator*" [tiab] OR "intrauterine manipulator*" [tiab])

Deze search leverde respectievelijk 35 Pubmed- en 110 Embase-resultaten op. Na het lezen van titels en abstracts bleven er dertien artikelen over, waarvan elf artikelen zijn beschreven in de systematische review en de meta-analyse van Meng et al. (2020).¹³ Wij zullen deze meta-analyse bespreken, evenals de daarna verschenen retrospectieve cohortstudie van Padilla-Iserte et al. (2021).¹⁰ Aanvullende screening van de referenties leverde geen nieuwe resultaten op.

Resultaten

In de systematische review en meta-

analyse van Meng et al. uit 2020 is gekeken of het gebruik van een uterusmanipulator invloed heeft op aanwezigheid van LVSI, maligne cellen in peritoneaal vocht en het optreden van recidief.¹³ Databases werden doorzocht tot en met 12 september 2019, waarin 205 relevante studies werden gevonden. Hiervan zijn na screening elf studies geselecteerd: drie prospectieve studies, zeven retrospectieve studies en één randomised controlled trial (RCT). In totaal beschrijven deze studies 2075 patiënten met endometriumcarcinoom (stadium I - IIIC) die een laparoscopische hysterectomie dan wel een robot geassisteerde hysterectomie ondergingen met of zonder gebruik van een uterusmanipulator. In vier retrospectieve studies en één prospectieve studie is het type uterusmanipulator niet beschreven. In de overige studies zijn de RUMI en Vcare manipulator het meest beschreven, maar ook de Minelli, Clermont-Ferrand, Cohen, Koh, HUMI en Pelosi worden gebruikt. In de meta-analyse werden géén verschillen gevonden in het optreden van positieve cytologie in het peritoneaal vocht (relatief risico (RR): 1,53, 95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,85 - 2,77; vijf studies, 602 patiënten), LVSI (RR: 1,18, 95 procent BI 0,66 - 2,11; zes studies, 961 patiënten) of recidief (RR: 1,25, 95 procent BI 0,89 - 1,74; drie studies, 1171 patiënten).

Na deze meta-analyse is in 2021 nog een retrospectieve multicenter studie verschenen van de Spaanse Gynecologic Oncology Group.¹⁰ In deze studie zijn 2661 vrouwen uit vijftien centra geïncludeerd met FIGO-stadium I - II endometriumcarcinoom die een laparoscopische of robot geassisteerde hysterectomie met uterusmanipulator (n=1756) of zonder uterusmanipulator (n=905) ondergingen. De groepen waren vergelijkbaar in baseline karakteristieken inclusief oncologische kenmerken en indicatie voor adjuvante therapie, behalve wat betreft de chirurgische procedure: in de uterusmanipulatorgroep werd vaker een pelviene- en para-aortale lymfadenectomie verricht (respectievelijk 61,7% vs 52,5% en 40,7% vs 24,7%, p<0,001). Er zijn verschillende uterusmanipulatoren gebruikt, die alle-

maal een intra-uteriene tip hadden (VCare, Rumi-Koh, Cohen, Clermont-Ferrand en Valtchev). De gemiddelde follow-up was ruim 3,5 jaar. In deze studie werd in de uterusmanipulatorgroep een hogere recidiefkans (Hazard ratio (HR) 2,31, 95% BI 1,27 - 4,20), lagere ziektevrije overleving (HR 1,74, 95% BI 0,57 - 0,97) en hogere kans op sterfte gezien (HR 1,74, 95% BI 1,07 - 2,83). Uitkomsten met betrekking tot LVSI zijn niet gerapporteerd vanwege een hoog aantal missende waarden.

Discussie

De retrospectieve en prospectieve studies uit het verleden, samengevat in een meta-analyse uit 2020, lieten geen verschil zien in oncologische uitkomsten bij het gebruik van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip bij minimaal invasieve hysterectomie bij klinisch laag stadium endometriumcarcinoom. Een recente multicenter retrospectieve studie komt echter tot andere conclusies en laat een hogere recidiefkans en lagere overleving zien bij patiënten die zijn geopereerd met behulp van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip. Het verschil kan mogelijk verklaard worden door de relatief lage recidiefkans bij laag stadium endometriumcarcinoom. Hierdoor is een grote *sample size* vereist om verschillen in recidiefkans aan te kunnen tonen; mogelijk zijn de eerder verschenen studies *underpowered* om verschillen in recidiefkans en daarmee ook overleving aan te kunnen tonen. In de studie van Padilla-Iserte et al. hebben ongeveer 10% van de deelnemers endometriumcarcinoom dat is uitgebreid tot cervix, vagina, adnexus of gemetastaseerd in lymfeklieren. Aangezien dit voor zowel de groep met gebruik van uterusmanipulator als de groep zonder gebruik van uterusmanipulator geldt, kan dit de gevonden discrepantie niet verklaren. Voor alle studies geldt dat de follow-up beperkt is: in de meeste studie was de follow-up onvoldoende om *survival analyses* te kunnen verrichten. Ook de invloed van adjuvante therapie op de uitkomst is onduidelijk, terwijl dit wel vaak wordt gegeven: in de studie van Padilla-Iserte maar liefst bij 50% van de deelnemers. Tot slot is het gebruik van veel verschillende soorten uterusmanipulatoren

beschreven, waarvan het merendeel een intra-uteriene tip heeft, met uitzondering van de McCartney tube. Vergelijkingen tussen deze verschillende manipulatoren in effectiviteit, veiligheid en oncologische uitkomsten zijn niet gemaakt. Het is daarmee niet mogelijk om aan te geven welke uterusmanipulator de voorkeur geniet, hoewel de McCartney tube tegemoetkomt aan de (theoretische) bezwaren die het gebruik van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip heeft, zoals beschreven in Padilla-Iserte et al. De enige studie die het gebruik van de McCartney tube duidelijk beschrijft is de randomised controlled trial van Mourits et al. (2010).⁸ Hierin werd de behandeling vergeleken van 283 patiënten met FIGO-stadium I endometrioïd endometriumcarcinoom: er werd geen verschil gevonden tussen totale abdominale hysterectomie (n=96) en totale laparoscopische hysterectomie met gebruik van een McCartney tube (n=187), hoewel follow-up beperkt was tot zes maanden post-operatief. Daarmee kunnen ook uit deze studie geen definitieve conclusies worden getrokken over het gebruik van de McCartney tube.

Conclusie

De literatuur die in deze PICO Bello is gevonden, geeft geen eenduidig antwoord op de vraag of het gebruik van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip de oncologische uitkomsten beïnvloedt bij patiënten die een laparoscopische hysterectomie ondergaan in verband met een laag stadium endometriumcarcinoom. Er zijn te weinig goede onderzoeken gedaan om hier definitieve conclusies uit te trekken, hoewel een recente grote retrospectieve studie wel een hoger recidiefpercentage laat zien en een lagere overlevingskans bij gebruik van uterusmanipulator met intra-uteriene tip. Het gebruik van een uterusmanipulator zonder intra-uteriene tip (McCartney tube) komt tegemoet aan de theoretische bezwaren die kleven aan het gebruik van de andere uterusmanipulatoren met intra-uteriene tip, maar is ook onvoldoende onderzocht om definitieve conclusies uit te kunnen trekken. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op ontwikkelen en

evalueren van de uterusmanipulator zonder intra-uteriene tip.

Referenties

1. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Verkregen via iknl.nl/nkr-cijfers, op 1-5-2021.
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Endometriumcarcinoom. Published online 2011.
3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Laparoscopische hysterectomie voor benigne indicaties. Published online 2017.
4. van den Haak L, Alleblas C, Nieboer TE, Rhemrev JP, Jansen FW. Efficacy and safety of uterine manipulators in laparoscopic surgery: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(5):1003-1011.
5. McCartney AJ, Johnson N. Using a Vaginal Tube To From the Separate Vagina the Uterus During Hysterectomy. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;85(2):293-296.
6. Janda M, Gebski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(12):1224-1233.
7. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(7):695-700.
8. Mourits MJE, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: A randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):763-771.
9. Abdel Khalek Y, Bitar R, Christoforou C, et al. Uterine manipulator in total laparoscopic hysterectomy: safety and usefulness. *Updates in Surgery*. 2020;72(4):1247-1254.
10. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(1):65.e1-65.e11.
11. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVS) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate-to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(8):1438-1445.
12. Garg G, Gao F, Wright J, Hagemann A, Mutch D, Powell M. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):77-82.
13. Meng Y, Liu Y, Lin S, et al. The effects of uterine manipulators in minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2020;46(7):1225-1232.

Samenvatting

Bij een klinisch laag stadium endometriumcarcinoom wordt tegenwoordig vaak een totale laparoscopische hysterectomie (TLH) met bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) verricht. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip, net als bij TLH op benigne indicatie. Het is niet duidelijk of deze manipulator veilig gebruikt kan worden bij laag stadium endometriumcarcinoom. De gevonden literatuur geeft geen eenduidig antwoord op de vraag of het gebruik van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip de oncologische uitkomsten beïnvloedt. Literatuur samengevat in een meta-analyse uit 2020 liet geen verschil zien in oncologische uitkomsten bij gebruik van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip. Een recente multicenter retrospectieve studie komt echter tot andere conclusies en laat een hogere recidiefkans en lagere overleving zien bij patiënten die zijn geopereerd met behulp van een uterusmanipulator met intra-uteriene tip. Het gebruik van een uterusmanipulator zonder intra-uteriene tip is onvoldoende onderzocht om definitieve conclusies te kunnen trekken voor gebruik in klinisch laag stadium endometriumcarcinoom, maar komt tegemoet aan de theoretische bezwaren van gebruik in een oncologische setting.

Trefwoorden

endometriumcarcinoom, totale laparoscopische hysterectomie, uterusmanipulator

Summary

Current primary treatment for early-stage endometrial cancer treatment is total laparoscopic hysterectomy (TLH) and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO). It is common to use a uterine manipulator with intra-uterine tip comparable to performing a TLH for non-oncological disease. It is unclear whether a uterine manipulator with intra-uterine tip can be safely used in patients with early stage endometrial cancer. Studies so far have not provided an unambiguous advice regarding the use of uterine manipulators in oncological surgery. Literature summarized in a meta-analysis from 2020 does not show a negative effect of the uterine manipulator with intra-uterine tip on oncological outcome. However, a recent multicenter retrospective study showed a higher recurrence rate and lower survival in patients in which a uterine manipulator with intra-uterine tip was used during TLH. The evidence regarding the use of a uterine manipulator without the intra-uterine tip is too scarce to draw conclusions regarding its use in early-stage endometrial cancer. However, this specific manipulator does meet the theoretical objections regarding the use of uterine manipulator with intra-uterine tip in oncological surgery.

Keywords

endometrial cancer, total laparoscopic hysterectomy, uterine manipulator

Contact

dr. G. Zoet, g.zoet@umcutrecht.nl, 088-7574135

Verklaring belangenverstrengeling

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

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Levosert afleveringssysteem voor intra-uterine gebruik 20 microgram/24 uur. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** De werkzame stof is levonorgestrel. Het afleveringssysteem voor intra-uterine gebruik bevat 52 mg levonorgestrel. De initiële afgifte van levonorgestrel is circa 20 microgram per dag en neemt na de eerste 6 maanden af tot circa 60%. **FARMACEUTISCHE VORM:** Afleveringssysteem voor intra-uterine gebruik (intra-uterine device, IUD). Het product bestaat uit een levonorgestrel bevattende IUD en een inserter. De inserter is gedeeltelijk vorgevuld met het levonorgestrel bevattende IUD. Het IUD bestaat uit een T-vormig polyethyleen frame (T-frame) met een geneesmiddelenreservoir om het verticale staafje. Het geneesmiddelenreservoir is omhuld door een ondoorzichtig membraan. Het T-frame heeft een oogje aan het ene uiteinde van het verticale staafje en twee horizontale armpjes aan het andere uiteinde. Aan het oogje aan het uiteinde van het verticale staafje van het T-frame is een blauwe verwijderingsdraad bevestigd. Het T-frame van Levosert bevat bariumsulfaat, waardoor het zichtbaar is bij röntgenonderzoek. De afmeting van het T-frame is 32 x 32 mm en de diameter van het insertiebuigje is 4,8 mm. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Anticonceptie. Behandeling van zwaar menstrueel bloedverlies. Levosert kan met name nuttig zijn bij vrouwen met zwaar menstrueel bloedverlies die (reversibele) anticonceptie nodig hebben. **CONTRA-INDICATIES:** Bekende of vermoede zwangerschap; Huidig of recidiverende ontsteking van het bekken; Infectie van de onderste voortplantingsorganen; Endometrische postpartum; Abortus gecompliceerd door een infectie in de afgelopen drie maanden; Cervicitis, cervixvulvulvitis; Vermoede of bevestigde maligniteit van de uterus of cervix; Lever tumor of andere acute of ernstige leverziekte; Congenitale of verworven afwijking van de uterus, waaronder fibroiden indien de uterusholte hierdoor wordt vernormd; Abnormale uterusbloeding waarvan de diagnose niet is gesteld; Aandoeningen die gepaard gaan met een toegenomen gevoeligheid voor infecties; Huidig of vermoede hormonaafhankelijke tumoren zoals borstkanker; Acute maligniteiten die het bloed aantasten of leukemie behalve wanneer in remissie; Recente trofoblastische ziekte bij de hCG-concentraties verhoogd blijven; Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Medisch onderzoek:** Vóór de insertie dient een volledige persoonlijke anamnese en een familieanamnese te worden afgenomen. Het lichamenlijk onderzoek dient te zijn gericht op de anamnese en op de contra-indicaties en waarschuwingen bij gebruik. De pols en de bloeddruk dienen te worden gemeten en er dient een bimanueel bekkenonderzoek te worden uitgevoerd om de ligging van de uterus te bepalen. De patiënt dient zes weken na de insertie opnieuw te worden onderzocht en verdere onderzoeken dienen te worden uitgevoerd waar klinisch aangewezen, en aangepast aan de individuele vrouw in plaats van aan de standaardprocedure. Vóór de insertie dient een zwangerschap te worden uitgesloten en bij twijfel dient een succes te worden behandeld. Vrouwen moeten worden geïnformeerd dat Levosert niet beschermt tegen hiv (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen. Vrouwen dienen te worden aangemoedigd om de bij hun leeftijd passende controles van borsten en baarmoederhals te laten uitvoeren. **Omstandigheden waarin voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert:** Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert na raadpleging van een specialist, of verwijdering van het systeem moet overwogen worden indien een van de volgende aandoeningen bestaat of tijdens de behandeling voor het eerst ontstaat: Migraine, focale migraine met asymmetrisch visusverlies of andere symptomen die wijzen op transiente cerebrale ischémie; Ongewone ernstige of ongewone frequente hoofdpijn; Geelzucht; Uitgesproken stijging van de bloeddruk; Maligniteiten die het bloed aantasten of leukemie in remissie; Chronisch gebruik van behandeling met corticosteroiden; Voorgeschiedenis van symptatische functionele ovariumcysten; Actieve of eerdere ernstige arteriële ziekte, zoals een beroerte of myocardinfarct; Ernstige of meerdere risicofactoren voor arteriële ziekte; Trombotische arteriële of een huidige embolische ziekte; Acute veneuze tromboembolie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Levosert bij vrouwen die een congenitale hartziekte hebben of een valvulaire hartziekte met risico op infectieuze endocarditis. Onregelmatige bloedingen kunnen sommige symptomen en tekenen van endometriumpolypen of -kanker maskeren, en in deze gevallen dienen diagnostische maatregelen te worden overwogen. Over het algemeen dienen vrouwen die Levosert gebruiken te worden aangemoedigd om te stoppen met roken. **Waarschuwingen en voorzorgen bij insertie/verwijdering:** **Algemene informatie:** Insertie en verwijdering kunnen gepaard gaan met wat pijn en bloedverlies. Indien de insertie moeilijk is verlopen en/of bij ernstige pijn of bloedverlies tijdens of na de insertie, dient onmiddellijk een lichamenlijk onderzoek en een echografie te worden uitgevoerd om perforatie van het corpus uteri of de cervix uit te sluiten. De procedure kan leiden tot flauwvallen als vasovagale reactie of een aanval bij een epileptische patiënt. In het geval van vroeg verschijnselen van een vasovagale aanval, kan het zijn dat moet worden afgezien van de insertie of dat het systeem moet worden verwijderd. De vrouw dient op de rug te blijven liggen, met het hoofd omlaag en de benen omhoog in verticale positie indien nodig om de bloeddruk te herstellen. De luchtwegen dienen vrij te worden gehouden en er dient altijd een intubatielag bij de hand te zijn. Persistente bradycardie kan onder controle worden gehouden met intraveneuze atropine. Indien er zuurstof beschikbaar is, kan deze worden toegevend. **Perforatie:** Perforatie van het corpus uteri of de cervix kan zich voordoen, meestal tijdens de insertie, hoewel dit ook pas enige tijd later kan worden vastgesteld. Dit kan gepaard gaan met ernstige pijn en continue bloedverlies. Indien er een perforatie wordt vermoed, dient het systeem zo spoedig mogelijk te worden verwijderd; er kan een operatie nodig zijn. De incidentie van perforatie tijdens of na insertie van Levosert in het klinische onderzoek, waarbij vrouwen die borstvoeding gaven werden uitgesloten, bedroeg 0,1%. In een grootschalig, prospectief, vergelijkend, niet-interventioneel cohortonderzoek bij IUD-gebruikers (N=61.448 vrouwen), was de incidentie van perforatie 1,3 (95% BI: 1,1-1,6) per 1000 inserties in het hele onderzoekscohort; 1,4 (95% BI: 1,1-1,8) per 1000 inserties in het cohort voor een ander LNG-IUD en 1,1 (95% BI: 0,7-1,6) per 1000 inserties in het cohort met koper-IUD. In het onderzoek werd aangegeven dat zowel borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling gepaard gingen met een verhoogd risico op perforatie. Deze risico's waren onafhankelijk van het type ingebracht IUD. Incidentie van perforatie per 1000 inserties voor het hele onderzoekscohort, ingedeeld naar borstvoeding en tijd sinds de bevalling ten tijde van de insertie (vrouwen die gebaard hebben): **Insertie ≤ 36 weken na de bevalling:** Borstvoeding ten tijde van de insertie: 5,6 (95% BI: 3,9-7,9); n=6047 inserties; Geen borstvoeding ten tijde van de insertie: 1,7 (95% BI: 0,8-3,1); n=5927 inserties. **Insertie >36 weken na de bevalling:** Borstvoeding ten tijde van de insertie: 1,6 (95% BI: 0,0-9,1); n=608 inserties; Geen borstvoeding ten tijde van de insertie: 0,7 (95% BI: 0,5-1,1); n=4190 inserties. Borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling werden ook in de subgroep die gedurende 5 jaar werd gevolgd bevestigd als risicofactoren. Het risico op perforatie kan verhoogd zijn bij postpartum inserties, bij vrouwen die borstvoeding geven en bij vrouwen met een uterus die in retroversie ligt. Herbeoordeling na insertie moet de leidraad volgen zoals hierboven gegeven onder de titel "Medisch onderzoek", met mogelijkheid tot aanpassing indien klinisch aangewezen bij vrouwen met risicofactoren voor perforatie. **Bekkeninfectie:** Bij gebruik van koper-IUD's doet zich het hoogste percentage bekkeninfecties voor tijdens de eerste maand na insertie en neemt het later af. Bekende risicofactoren voor ontstekingsziekten van het bekken zijn meerdere sekspartners, frequente geslachtsgeïmplicatie en een jonge leeftijd. Een bekkeninfectie kan ernstige gevolgen hebben, omdat dit de vruchtbaarheid kan verminderen en het risico op een ectopische zwangerschap kan verhogen. Net als bij andere gynaecologische of chirurgische procedures kan er na insertie van een IUD een ernstige infectie of sepsis (inclusief groep A-streptokokkensepsis) ontstaan, hoewel dit zeer zelden voorkomt. Bij vrouwen die Levosert gebruiken met symptomen en tekenen die wijzen op een bekkeninfectie, is bacteriologisch onderzoek aangewezen en wordt zelfs bij onopvallende symptomen regelmatig controle aanbevolen, en dient er te worden gestart met het gebruik van geschikte antibiotica. Levosert hoeft niet verwijderd te worden, tenzij de symptomen niet binnen de volgende 72 uur verdwijnen, of tenzij de vrouw wil dat Levosert wordt verwijderd. Levosert moet worden verwijderd als de vrouw recidiverende endometritis of bekkeninfecties krijgt, of als een acute infectie ernstig is. **Complicaties die tot falen leiden:** **Expulsie:** Symptomen van partiële of volledige expulsie van een IUD kunnen bloedverlies of pijn zijn. Een systeem kan echter uit de uterusholte worden gestoten zonder dat de vrouw dit merkt. Ze is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. Partiele uitstoting kan de effectiviteit van Levosert verminderen. Aangezien het hulpmiddel vermindering van menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van menstrueel bloedverlies een aanwijzing voor expulsie zijn. Indien Levosert zich niet meer op de juiste plaats bevindt, dient het te worden verwijderd en vervangen door een nieuw systeem. De vrouw moet worden geïnformeerd hoe ze de draadjes van Levosert moet controleren en dat ze onmiddellijk contact moet opnemen met haar arts als ze de draadjes niet kan voelen. **Verdwijnen draadjes:** Indien de verwijderingsdraadjes niet zichtbaar zijn ter hoogte van de cervix bij een vervolgonderzoek moet eerst een zwangerschap worden uitgesloten. Het is mogelijk dat de draadjes in de uterus of in het baarmoederhalskanaal werden opgetrokken en dat ze tijdens de volgende menstruatie opnieuw verschijnen. Als ze niet te vinden zijn, is het mogelijk dat ze zijn afgebroken, dat het systeem is uitgesloten, of in zeldzame gevallen dat het systeem buiten de uterus zit na de uterus geperforeerd te hebben. Er dient een echografie te worden geregeld om het IUD te lokaliseren, en er dient intussen andere anticonceptie te worden geïmplementeerd. Als het IUD niet met een echografie gelokaliseerd kan worden en er geen aanwijzingen voor expulsie zijn, dient een röntgenfoto van de buik te worden gemaakt om uit te sluiten dat het IUD zich buiten de uterus bevindt. **Overgevoeligheid voor bloedverlies:** Met Levosert wordt gewoonlijk een aanzienlijke afname van menstrueel bloedverlies bereikt binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling. Toegenomen menstrueel bloedverlies of onverwacht bloedverlies kan een aanwijzing voor expulsie zijn. Indien de menorrhagie aanhoudt, dient de vrouw opnieuw te worden onderzocht. Er dient een beoordeling van de uterusholte te worden uitgevoerd met een echografie. Daarnaast dient een biopsie van het endometrium te worden overwogen. **Risico bij premenopauzale vrouwen:** Omdat tijdens de eerste maanden van de behandeling bij premenopauzale vrouwen onregelmatig bloedverlies/spotting kan optreden, wordt aanbevolen om pathologie van het endometrium vóór insertie van Levosert uit te sluiten. **Wanneer controleren op zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden:** De mogelijkheid van een zwangerschap dient te worden overwogen indien de menstruatie niet plaatsvindt binnen zes weken na het begin van de vorige menstruaties en expulsie dient te worden uitgesloten. Een herhaalde zwangerschapstest is niet noodzakelijk voor amenorrhoe patiënten die aangewezen door andere symptomen. In het klinische onderzoek naar anticonceptie met Levosert ontwikkelde zich bij ongeveer 19% van de Levosert-gebruikers amenorrhoe tegen het eind van het eerste jaar van gebruik, bij 27% tegen het eind van het tweede jaar van gebruik, bij 37% tegen het eind van het derde jaar van gebruik, bij 37% tegen het eind van het vierde jaar van gebruik, bij 40% tegen het eind van het vijfde jaar van gebruik en bij 40% tegen het eind van het zesde jaar van gebruik. Advies voor herbeoordeling van de behandeling bij menorrhagie: met Levosert wordt gewoonlijk een aanzienlijke afname van menstrueel bloedverlies bereikt binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling. Indien er binnen deze periode geen aanzienlijke afname van het bloedverlies wordt bereikt, dienen andere behandelingsopties te worden overwogen. Zie SKP voor meer informatie over de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. **BIJWERKINGEN:** Bijwerkingen kunnen vaker voor tijdens de eerste maanden na de insertie, en nemen bij langduriger gebruik af. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 10% van de gebruikers) zijn o.a. UTERIENE/VAGINALE BLOEDINGEN waaraan spottend, oligomenorroe, amenorrhoe en benigne ovariumcysten. De frequentie van benigne ovariumcysten is afhankelijk van de gebruikte diagnostische technieken (asymptotisch en verdwijnen binnen drie maanden). In een klinisch onderzoek werden bij in totaal 200 deelnemende proefpersonen 52 gevallen van ovariumcysten gemeld, waarvan 25 met Levosert. De frequenties van onderstaande bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken. **Zeer vaak:** Vaginale bacteriële infecties, vulvo-vaginale mycotische infecties; **Ace:** Uteriene/vaginale bloeding waaronder spotting, oligo-menorroe, amenorrhoe, benigne ovariumcysten; **Pijn:** tijdens de procedure, bloeding tijdens de procedure. **Vaak:** Depressieve stemming, zenuwachtigheid, verminderd libido; **Hoofdpijn, migraine, presyncope, Abdominale pijn/abdominaal ongemak, misselijkheid, abdominale distensie, braken, Ruggpijn:** Bekkenpijn, dysmenorroe, vaginale afscheiding, vulvovaginitis, gevoelige borsten, pijn in de borsten, dyspareunie, baarmoederkramp, Expulsie van intra-uterien anticonceptief hulpmiddel; **Gewichtstoename, Soms:** Syncope; Alopecia, hirsutisme, pruritis, eczeem, chloasma/huidhyperpigmentatie; **Ectopische zwangerschap, Baarmoederperforatie:** bekkenontstekingsziekte, endometritis, cervicitis, Papancicolaou-uitstrijke normale klasse II; **Oedeem.** **Zelden:** Overgevoeligheid, inclusief huiduitslag, urticaria en angio-oedeem; **Huiduitslag, urticaria.** "Deze frequentie is gebaseerd op een grootschalig, prospectief, vergelijkend, niet-interventioneel cohortonderzoek bij IUD-gebruikers, waaruit is gebleken dat borstvoeding ten tijde van de insertie en insertie tot 36 weken na de bevalling onafhankelijke risicofactoren voor perforatie zijn. In klinische onderzoeken met een levonorgestrel bevattende IUD waarbij vrouwen die borstvoeding gaven werden uitgesloten van deelname, was de frequentie van perforatie zeldzaam. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Gevallen van sepsis (inclusief groep A-streptokokkensepsis) zijn gemeld na insertie van een IUD. **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:** Wanneer een vrouw zwanger wordt met Levosert in situ, is het relatieve risico op een ectopische zwangerschap verhoogd. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** Gevallen van borstkanker zijn gemeld bij gebruikers van een levonorgestrel bevattende IUD (frequentie niet bekend). De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de insertie- of verwijderingsprocedure van Levosert: pijn, bloeding en insertiegerelateerde vasovagale reactie met duizeligheid of syncope. De procedure kan ook een insult veroorzaken bij patiënten met epilepsie. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beropsoefeningen in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website www.lareb.nl. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Intra-uteriene anticonceptiva, plaatsig IUD met progestageen, ATC-code: G02BA03. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongarije. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** RVG 126673. **AFLEVERINGSWIJZE:** UR. Voor prijzen zie Z-index tax. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TITEL:** 18/11/2021. **KEDP/DAEQN/NDL,** date of creation 11/2021, V.U. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden (BELGIUM)

Vanaf nu kunt u kiezen...

ANGUSTA® (misoprostol 25 µg)

De enige geregistreerde orale behandeling
voor het inleiden van de bevalling

Veilig en effectief in vergelijking met de ballon katheter:



Een recente meta-analyse (2021) toont
aanwijzingen voor minder keizersnedes
met oraal misoprostol¹



Geen verhoogd risico op hyperstimulatie²

Neem ANGUSTA® mee als keuze optie voor de zwangere vrouw



SCAN

Vanuit Norgine denken wij graag mee met u
rondom ondersteuning van de zorg, (patiënten)
informatieontwikkeling en andere zorginitiatieven.

Voor contact en/of additionele informatie: stuur een
mail naar info.nl@norgine.com of scan de QR code.

ANGUSTA®
(misoprostol)



Streven naar perfectie rondom de conceptie



Noor Simons
Malou Lugthart
redacteurs

De eerste duizend dagen beïnvloeden de rest van je leven. Een belangrijke boodschap uit het boek *De eerste 1000 dagen van Tessa Roseboom*, hoogleraar Vroege ontwikkeling en Gezondheid in het Amsterdam UMC.¹ Zelfs de eerste drie dagen, beginnend bij de conceptie, zijn van groot belang. Vanuit de voortplantingsgeneeskunde is veel aandacht voor deze eerste dagen. Niet alleen voor de (toekomstige) ouders, maar ook voor de ontwikkeling van het kind. Daarbij streven we naar perfectie, het perfecte moment, het perfecte milieu, de perfecte conceptie, het perfecte medium en de perfecte terugplaatsing. In Nederland zijn er meerdere onderzoeken die bijdragen aan het streven naar perfectie. In deze UNO geven we een overzicht van enkele 'Zorgevaluatie Nederland'-studies binnen de Pijler Voortplantingsgeneeskunde.

Antarctica 2

Home-based monitoring of ovulation to time frozen embryo transfer in IVF.

Achtergrond

Indien na in-vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) meerdere embryo's zijn verkregen, worden de niet teruggeplaatste embryo's ingevroren (cryo-embryo's). Cryo-embryo's worden in het endometrium geplaatst wanneer het ontvanke-lijk is voor innesteling. Dit is afhankelijk van het moment van de ovulatie. Er zijn twee methoden om de dag van de ovulatie te bepalen: een gemodificeerde natuurlijke cyclus, waarbij de groei van het follikel echografisch wordt gemonitord en de ovulatie wordt opgewekt middels hCG-injectie, of in de volledig natuurlijke cyclus, waarbij de ovulatie thuis wordt gemonitord met het testen van LH in de urine. Een natuurlijke benadering tijdens het ferti- liteitstraject wordt door patiënten als positief ervaren, aangezien dit minder invloed heeft op het dagelijks leven en de partner kan participeren in het

proces.² De huidige literatuur is echter niet conclusief als men kijkt naar het verschil in zwangerschapsgeschiedenissen tussen terugplaatsing in de volledig natuurlijke cyclus of de gemodificeerde natuurlijke cyclus.³

Studievraag

Leidt thuis monitoren van de ovulatie tot net zo veel zwangerschappen als monitoren in het ziekenhuis?

Design

Non-inferiority multicenter gerandomiseerde klinische trial met een economische evaluatie.

Participanten

Vrouwen in een IVF/ICSI-traject met geplande cryo-terugplaatsing worden gerandomiseerd tussen volledig natuurlijke cyclus en gemodificeerde natuurlijke cyclus:

- volledig natuurlijke cyclus (experimentele groep): natuurlijke ovulatie waarbij patiënten thuis LH-urinetesten uitvoeren om de dag van ovulatie vast te stellen;
- gemodificeerde natuurlijke cyclus (controlegroep): de follikelgroei wordt gemonitord middels transvaginale echo en de ovulatie wordt opgewekt middels hCG-injectie (Pregnyl of Ovitrelle).

IVF/ICSI en cryopreservatie worden uitgevoerd volgens lokaal protocol. Er mag geen medicatie worden gegeven om follikelgroei te stimuleren en tevens geen luteale fase support.

De primaire uitkomstmaat is door- gaande zwangerschap (positieve hart- actie bij twaalf weken amenorroeduur). Secundair wordt er onder andere gekeken naar patiënttevredenheid, hoe vaak terugplaatsing van een embryo niet mogelijk is en de kosten.

Sample size

Om aan te tonen dat het verschil in door- gaande zwangerschappen tussen de twee groepen kleiner is dan 3%, zijn er 1390 vrouwen nodig (power van

80% en alpha van 0,05). In verband met mogelijk 5% *lost to follow-up*, worden er 1464 vrouwen geïncludeerd.

Huidige stand van zaken

Voor het behalen van de uiteindelijke inclusies zijn er nog 59 deelnemers nodig. Hier wordt hard aan gewerkt in alle deelnemende centra. De follow-up is tot en met *live birth*, deze eindigt circa negen maanden na de laatste positieve zwangerschapstest.

Meer informatie over de Antarctica-2?

Arts-onderzoeker Tjitske Zaat en projectleiders Femke Mol en Jan Peter de Bruin (t.zaat@amsterdamumc.nl of antarctica2@zorgevaluatienederland.nl). www.zorgevaluatienederland.nl/antarctica-2

SCRaTCH-OFO

Does endometrial scratching increase the rate of spontaneous conception in couples with unexplained infertility and a good prognosis?

Achtergrond

Bij bijna 50% van alle subfertiele stellen is er sprake van onverklaarde subfertiliteit, dit betreft in Nederland ongeveer 12.000 stellen per jaar.⁴ Bij een Hunault score van $\geq 30\%$ is het initiële advies afwachten, maar indien een natuurlijke zwangerschap uitblijft na zes maanden tot een jaar, wordt er een intra-uteriene inseminatie (IUI) of IVF-traject opgestart. Een mogelijke verklaring voor de subfertiliteit is de ontvankelijkheid van het endometrium. In trials naar *endometrium scratching* – het verrichten van een endometrium- biopsie – bij paren die IVF/ICSI onder- gaan, wordt een mogelijk gunstig effect gezien op de innesteling van het embryo.⁵ Het exacte werkingsmecha- nisme is nog onduidelijk, maar een van de hypothesen is dat de beschadiging zorgt voor proliferatie en decidualisatie van het endometrium.⁵ Een andere hypothese is dat scratching zorgt voor een lokale immuun respons, wat een

positieve invloed heeft op de ontwikkeling van het endometrium en de inneseling van het embryo.⁵ Endometrium scratching wordt op grote schaal uitgevoerd, maar tot op heden ontbreekt wetenschappelijk bewijs.⁶

Studievraag

Wat is het effect van endometrium scratching bij onbegrepen subfertiele stellen met een goede prognose (Hunault $\geq 30\%$), op het aantal levend geboren kinderen na twaalf maanden?

Design

Niet-geblindeerde multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse.

Participanten

Vrouwen met een primaire of secundaire subfertiliteit worden gerandomiseerd tussen endometrium scratching en geen endometrium scratching.

- endometrium scratching (experimentele groep): het scratchen wordt uitgevoerd met een pipelle, in de folliculaire of luteale fase van de natuurlijke cyclus;

- geen endometrium scratching (controlegroep): geen interventie en normale zorg.

Beide groepen zullen daarna standaardzorg krijgen (in de regel bij een Hunault $\geq 30\%$ 6 tot 12 maanden expectatief beleid), en beide groepen worden

tot twaalf maanden na randomisatie gevolgd. Indien er sprake is van een zwangerschap (spontaan of na een fertiliteitsbehandeling) volgt normale obstetrische zorg.

De primaire uitkomstmaat is *live birth*, gedefinieerd als het aantal zwangerschappen met levend geboren kind(eren), waarbij alle doorgaande zwangerschappen binnen twaalf maanden na scratching worden opgevolgd tot aan de bevalling. Secundaire uitkomsten zijn onder andere miskramen, meerlingzwangerschappen, tijd tot zwangerschap, fertiliteitsbehandelingen, kosten en complicaties.

Tabel 1. (Consortium)studies voortplantingsgeneeskunde

Studie Acronym	Inclusies	Vraagstelling	Populatie	Opzet	Interventie vs. controle	Primaire uitkomstmaat
ANTARC-TICA 2	Behaald: 1405 Beoogd: 1464	Geeft een natuurlijke cyclus meer zwangerschappen dan een gemoedificeerde natuurlijke cyclus?	Vrouwen in een cryo-cyclus	Multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Thuismonitoring met LH-tests vs. ziekenhuismonitoring met een vaginale echo en hCG-injectie	Doorgaande zwangerschap per gestarte embryo transfercyclus
SCRATCH-OFO	Behaald: 397 Beoogd: 792	Vergroot endometrium-scratching de kans op spontane zwangerschap bij onverklaarde subfertiliteit?	Paren met onbegrepen subfertiliteit en een goede prognose	Niet-geblindeerde multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Eenmalig endometrium scratching in de luteale of folliculaire fase gevolgd door afwachtend beleid vs. alleen afwachtend beleid	Cumulatief aantal levend geboren kinderen
COPIE	Behaald: 65 Beoogd: 330	Leidt het gebruik van orale anticonceptie vooraf aan IVF/ICSI bij vrouwen met ernstige endometriose tot evenveel zwangerschappen als de behandeling met GnRH agonist.	Vrouwen met endometriose graad 3-4 en in aanmerking voor IVF/ICSI behandeling	Non-inferior Multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse	Drie maanden continue orale anticonceptie versus drie injecties GnRH agonist voor drie opeenvolgende maanden	Aantal levend geboren kinderen

Recent afgeronde studies

MEDIUM 2	Behaald: 1016 Beoogd: 1980	Welk kweekmedium leidt tot de grootste kans op een levend geboren kind?	Subfertiele koppels die IVF of ICSI ondergaan	Dubbel geblindeerde multicenter RCT	Vergelijking van twee commercieel verkrijgbare kweekmedia ("Vitrolife G5" en "CSCM")	Aantal levend geboren kinderen
TOF (LTC)	Behaald: 1202 Beoogd: 1200	Welk embryo transfer beleid bij een IVF-ICSI-behandeling is het meest effectief?	Vrouwen jonger dan 43 jaar met een 1e, 2e, 3e IVF of ICSI behandeling waarbij 4 of meer embryo's op dag 2 na eicelpunctie beschikbaar zijn	Multicenter RCT	Plaatsing van embryo tijdens het blastocyst stadium (dag 5 na bevruchting) vs. plaatsing van embryo tijdens het klievingsstadium (dag 3 na bevruchting)	Cumulatief percentage levend geboren kinderen per gestarte IVF/ICSI-cyclus

Afkortingen: GnRH, gonadotropine releasing hormone; hCG, humaan choriongonadotrofine; ICSI, intra cytoplasmatische sperma injectie; IVF, in-vitrofertilisatie; LH, luteïniserend hormoon; RCT, randomized controlled trial.

Sample size

Bij een verwachte toename van levend geboren kinderen van 10% na scratching, moeten er 754 patiënten worden geïncludeerd (met een power van 80% en alpha 0,05). In verband met mogelijk 5% lost to follow-up, worden er 792 vrouwen geïncludeerd.

Huidige stand van zaken

De studie is in 2017 gestart, loopt in 29 deelnemende centra en zit op 50% van het beoogde aantal inclusies. De initiële einddatum van de studie was juni 2019, maar vanwege de tragere inclusiesnelheid is deze einddatum in overleg met ZonMw uitgesteld naar december 2023 (inclusief afronding follow-up). Om dit doel te behalen moet de inclusiesnelheid omhoog. De projectgroep doet daarom een dringend beroep op alle deelnemende centra om zoveel mogelijk aandacht te houden voor het vinden van potentiële kandidaten. De klinieken die op dit moment niet deelnemen aan de studie, roepen zij op om alsnog te overwegen deel te nemen.

Meer informatie over de SCRATCH-OFO?

Arts-onderzoeker Bich Bui en projectleider Frank Broekmans (scratchofo@zorgevaluatienederland.nl). www.zorgevaluatienederland.nl/scratch-fo

COPIE

Continuous use of Oral contraceptives as an alternative for long-term Pituuitary down-regulation with a GnRH agonist prior to IVF/ICSI in Endometriosis patients: a randomized controlled trial

Achtergrond

Endometriose is een veelvoorkomend probleem bij vrouwen in de fertiele levensfase, en is geassocieerd met onverklaarde subfertiliteit in 50% van de patiënten.⁷ In patiënten met ernstige endometriose (*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) graad 3 en 4), is deze subfertiliteit vaak gebaseerd op anatomische afwijkingen van het kleine bekken, een ongunstige peritoneale omgeving, verminderde ovariale reserve (door endometriomen of

cystectomieën), adenomyose en/of een verminderde receptiviteit van het endometrium.⁸ Om de kans op conceptie te vergroten worden vrouwen met endometriose drie maanden voorafgaand aan het IVF/ICSI-traject behandeld met hormonale therapie. Tot voor kort was de aanbevolen standaardbehandeling een GnRH-agonist (Leuproreline, ofwel Lucrin®).⁹ Een andere optie zou voorbehandeling met orale anticonceptie (OAC) zijn, waarbij minder bijwerkingen worden vermeld. Een cohortstudie uit 2010 toonde een verhoogde zwangerschapsratio bij endometriose patiënten die met OAC voorafgaande aan IVF werden behandeld ten opzichte van vrouwen zonder OAC.¹⁰

Studievraag

Wat is het effect van OAC als alternatief voor een GnRH-agonist gedurende drie maanden vooraf aan IVF/ICSI bij subfertiele vrouwen met ernstige endometriose?

Design

Non-inferiority multicenter gerandomiseerde trial.

Participanten

Vrouwen met endometriose ASRM graad 3 en 4 en een indicatie voor IVF/ICSI worden gerandomiseerd in twee groepen:

- orale anticonceptie (interventiegroep): continue OAC voor drie maanden, na een onttrekkingsbloeding start de IVF/ICSI-behandeling;
- GnRH-agonist (referentiegroep): drie leuproreline 3,75 mg injecties intramusculair of subcutaan drie opeenvolgende maanden. Ter preventie of behandeling van vasomotore bijwerkingen kan kan add back worden gegeven. Precies 28 dagen na de laatste leuproreline gift wordt er gestart met de IVF/ICSI-behandeling. Indien patiënten niet willen deelnemen aan de RCT, kunnen ze geïncludeerd worden in een cohort, waarin ze worden gevolgd terwijl ze de standaardbehandeling krijgen.

De primaire uitkomstmaat is het aantal levend geboren kinderen na verse embryoterugplaatsing. Secundaire uitkomsten zijn onder andere doorgaande

zwangerschappen, meerlingen, follikelontwikkeling, kwaliteit van leven, bijwerkingen en patiënttevredenheid. Daarnaast wordt er een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Sample size

Bij een doorgaande zwangerschapskans van 20% in de GnRH-agonistgroep en 30% in de groep met OAC, zijn er zijn 330 patiënten in de RCT nodig om non-inferiority van OAC aan te tonen (met een power van 80%, alpha 0,05, marge van 3% en een te verwachten drop-out van 10%).

Huidige stand van zaken

De studie is in 2018 begonnen in twee ziekenhuizen en heeft momenteel dertien deelnemende centra. Er zijn 65 patiënten geïncludeerd in de RCT en 79 in het cohort. De onderzoekers merken dat de inclusies gestaag vorderen, maar dat er landelijk goede moed is om deze studie tot een goed einde te brengen.

Meer informatie COPIE?

Arts-onderzoekers Charlotte van Schaijk of Annelotte van Haaps en projectleider Velja Mijatovic (copie@amsterdamumc.nl). <http://www.zorgevaluatienederland.nl/copie>
Gezien er geen subsidie is voor de COPIE-studie, wordt deze niet gecoördineerd vanuit het NVOG-consortium.

Referenties

1. Roseboom T. De eerste 1000 dagen: De Tijdstroom, Utrecht; 2018.
2. Verdonck S, Gerris J. Patients' ideas, expectations and experience with self operated endovaginal telemonitoring: a prospective pilot study. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017;9(3):157-62.
3. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quintero Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD006359.
4. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod.* 2007;22(2):536-42.
5. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, et al.

- Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD009517.
6. Bui BN, Lensen SF, Gibreel A, Martins WP, Torrance H, Broekmans FJ. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:CD011424.
7. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. Fertil Steril. 2009;92(1):68-74.
8. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Lancet. 2010;376(9742):730-8.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-12.
10. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. Fertil Steril. 2010;94(7):2796-9.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroeepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek Bijwerkingen voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Drovells 3 mg/14,2 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke roze werkzame tablet bevat 3 mg drospirenon en estroestrolmonohydraat, equivalent aan 14,2 mg estroetol. Elke witte placebotablet bevat geen werkzame stoffen. **Hulpstoffen met bekend effect:** lactosemonohydraat. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet (tablet). **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Orale anticonceptie. Bij de beslissing om Drovells voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en hoe het risico op VTE met Drovells zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHCs). **CONTRA-INDICATIES:** Omdat er nog geen epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC) die estroetol bevatten, worden de contra-indicaties die gelden voor CHCs die ethinylestradiol bevatten, geacht ook van toepassing te zijn op het gebruik van Drovells. CHCs mogen niet worden gebruikt in de volgende situaties. Als één van deze omstandigheden voor het eerste optreden tijdens het gebruik van Drovells, dan moet het gebruik van dit geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet. Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE): VTE - bestaande VTE (op anticoagulantia) of voorgeschiedenis van VTE (bijv. diep-veneuze trombose (DVT) of longembolie); Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, zoals geactiveerde antineutrofielcytase (ANCA)-resistente, waaronder factor V-Leiden, antitrombin III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie; Inrijpende chirurgie met langdurige immobilisatie; Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren. Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE): ATE - bestaande ATE (bijv. myocardinfarct (MI) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris); Cerebrovasculaire ziekte - bestaande beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval (TIA)); Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticoagulatie-antilichamen, lupusanticoagulantia); Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen; Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren van een ernstige risicofactor zoals diabetes mellitus met vasculaire symptomen; ernstige hypertensie; ernstige dyslipoproteïnemie. Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn. Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen. Bestaande leververmorren of een voorgeschiedenis hiervan (gevoel van kwaadaardig). Bekende of vermoede geslachtshormonaanfallende neurologische aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten). Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding. Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Waarschuwingen:** Indien er sprake is van één van de hierna vermeldde aandoeningen of risicofactoren, moet met de vrouw worden besproken of Drovells voor haar geschikt is voordat ze besluit om Drovells te gebruiken. Indien één van deze aandoeningen of risicofactoren verergerd of voor het eerst optreedt, moet de vrouw het advies krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Drovells moet worden gestaakt. Alle onderstaande gegevens zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens verkregen met CHCs die ethinylestradiol bevatten. Drovells bevat estroetol. Omdat er nog geen epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor CHCs die estroetol bevatten, worden de waarschuwingen ook geacht van toepassing te zijn op het gebruik van Drovells. Indien een VTE of ATE wordt vastgesteld of vermoed, moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. In geval dat antistollingstherapie wordt gestart, moet adequate alternatieve niet-hormonale contraceptie worden begonnen om van de teratogeniteit van therapie met anticoagulantia (coumarine). **Sporen in de bloedstroom:** **Risico op VTE:** Het gebruik van ieder CHC verhoogt het risico op VTE vergeleken met geen gebruik. **Producten die een lage dosis ethinylestradiol (< 50 µg ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Het is nog niet bekend hoe het risico met Drovells zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een product te gebruiken anders dan één waarvan bekend is dat deze het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn dat zij begrijpt dat gebruik van een CHC risico geeft op VTE, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is als een CHC herstart wordt na een onderbreking van het gebruik van 4 weken of langer. **Risicofactoren voor VTE:** Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruikers van CHCs kan aanzienlijk verhoogd zijn bij een vrouw met extra risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren. Drovells is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft die haar een hoger risico geven op veneuze trombose. Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren - in dit geval moet gelet worden op haar totale risico op VTE. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen CHC worden voorgeschreven. De risicofactoren voor VTE zijn: obesitas (body mass index (BMI) hoger dan 30 kg/m²); langdurige immobilisatie, inrijpende chirurgie, elke operatie aan de benen of het bekken, neurochirurgie, of ernstig trauma (tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur vliegen kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren); positieve familiegeschiedenis (oort opgetreden VTE bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50e levensjaar); andere medische aandoeningen die verband houden met VTE (kanter, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte); toenemende leeftijd (vooral boven de 35 jaar). Het moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens zwangerschap, en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium. **De symptomen van VTE (diep-veneuze trombose en longembolie):** Als er symptomen optreden, moeten vrouwen het advies krijgen om spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een CHC gebruikt. De volgende symptomen kunnen wijzen op diep-veneuze trombose (DVT): unilaterale zwelling van een been en/of voet, of lichte pijn of zwaarte in het been; pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen; verhoogde temperatuur in het aangedane been; rode of verkleurde huid op het been. Symptomen van longembolie kunnen zijn: plotseling optreden van onverkleurde kortademigheid of snel ademen; plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoe (bloedspuwing); scherpe pijn op de borst; ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid; snelle of onregelmatige hartslag. Sommige van deze symptomen (zoals 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewone of minder ernstige voorvallen (zoals luchtweginfecties). Andere tekenen van vasculaire oorzaken kunnen zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat. Als de oclusie in het oog optreedt, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van gezichtsvermogen. Soms kan het verlies van gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden. **Risico op ATE:** In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van CHCs in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct (MI) en cerebrovasculair accident (BIA, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben. **Risicofactoren voor ATE:** Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruikers van een CHC neemt toe bij een vrouw met risicofactoren. Drovells is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog risico geven op arteriële trombose. Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren - in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen CHC worden voorgeschreven. De risicofactoren voor ATE zijn: toenemende leeftijd (vooral boven de 35 jaar); roken; hypertensie; obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²); positieve familiegeschiedenis (oort opgetreden arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50e levensjaar); migraine (een toename in frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC kan een reden zijn om direct te stoppen); andere medische aandoeningen die verband houden met vasculaire bijwerkingen (diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepklappen en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus). **Symptomen van ATE:** Als er symptomen optreden, moet de vrouw het advies krijgen spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een CHC gebruikt. De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident: plotselinge gevoelloosheid of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam; plotseling moelijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of verminderde coördinatie; plotselinge verwardheid, problemen met praten of begrijpen; plotseling moelijk zien met één of beide ogen; plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak; bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder convulsies. Tijdelijke symptomen doen vermoeden dat het vooral een transiënte ischemische aanval (TIA) is. De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI): pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of 'vol' gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen; ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag; vol gevoel, gevoel van indigestie of verstikking; zweten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid; extreme zwakte, angst of kortademigheid; snelle of onregelmatige hartslag. **Medisch onderzoek/consultatie:** Voorafgaand aan het initiëren of opnieuw starten van Drovells moet een volledige medische voorgeschiedenis (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en zwangerschap worden uitgesloten. De bloedgroep moet worden geanalyseerd en een lichamenlijk onderzoek moet worden verricht op geleide van contra-indicaties en waarschuwingen. Het is belangrijk om de vrouw te wijzen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Drovells in vergelijking met andere CHCs, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van vermoede trombose. De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijluster zorgvuldig te lezen en gegeven adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten worden gebaseerd op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis worden aangepast. Vrouwen moeten erop worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) en/of het verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen. **Hulpstoffen:** Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **BIJWERKINGEN: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De vaakst gemelde bijwerkingen van Drovells zijn metrorragie (4,3%), hoofdpijn (3,2%), acne (2,2%), vaginale bloeding (2,7%) en dysmenorroe (2,4%). **Lijst van bijwerkingen:** Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd worden hieronder vermeld. Bijwerkingen worden volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie gerangschikt aan de hand van de volgende indeling: vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100) en zelden (≥1/10.000, <1/1.000). Vaak gemelde bijwerkingen: stemmingsstoornissen en -afwijkingen¹⁾, libidostormen, hoofdpijn, abdominale pijn, misselijkheid, acne, borstspijn, metrorragie, vaginale bloeding, dysmenorroe, menorragie en gewichtschommeling. Bijwerkingen gerangschikt als soms: schimmelinfectie, vaginale infectie, urineviegeligheid, eetluststoornis, depressie²⁾, angststoornis³⁾, insomnie, emotionele stoornis⁴⁾, stress, migraine, duizeligheid, paresthesie, somnolentie, opvlieper, abdominale distensie, braken, diarree, alacolie, hyperhidrose⁵⁾, huidaandoeningen⁶⁾, rugpijn, abnormale ontstekingsbloeding⁷⁾, gezwollen borst, vulvovaginale aandoening⁸⁾, vaginale aschistidose, premenstrueel syndroom, borstgevoel⁹⁾, baarmoederplasie, baarmoederlijke bloeding, menometrorragie, dyspareunie, vermoeidheid, oedeem, borstkaspijn, gevoel abnormaal, leverenzym verhoogd en lipiden abnormaal. Bijwerkingen gerangschikt als zelden: mastitis, borstfibroadenom, overgevoeligheid, hyperkaliëmie, vochtretentie, zenuwachtigheid, anismetrie, gezichtsvermogen afnemen, gezichtsvermogen wazig, droog oog, vertigo, hypertensie, veneuze trombose, tromboflebitis, hypotensie, varices, gastro-oesofageale refluxziekte, colitis, maagdarmsleimhouteeltoesaandoening, constipatie, dyspepsie, flatulentie, droge mond, lipzwelling, dematitits¹⁰⁾, pigmentaatiestoornis¹¹⁾, hirsutisme, seborroe, pruritis, zwelling van het gezicht, urticaria, huidverkleuring, spierspasmen, ledematenongemak, gewrichtszwelling, pijn in de ledematen, blaaspijn, urengestuur abnormaliteit, ectopische zwangerschap, ovarieel cyste, lactiestoornis, endometriosis, endometriosis, niet-functionele baarmoederlijke bloeding, bekkenpijn, tepelaandoening, borstverkleuring, citale bloeding, malaise¹²⁾, pijn, hyperthermie, bloeddruk verhoogd, nierfunctiestoornis, bloedkultuur verhoogd, bloed glucose verhoogd, hemoglobine verlaagd, serum ferritine verlaagd en bloed in urine. ¹³⁾ Inclusief affectieabiliteit, woede, euforische stemming, prikkelbaarheid, veranderende stemming en stemmingswisselingen. ¹⁴⁾ Inclusief depressieve stemming, symptoom van depressie, huilerigheid en depressie. ¹⁵⁾ Inclusief agitatie, angst, generaliseerde angststoornis en paniekaanval. ¹⁶⁾ Inclusief emotionele stoornis, emotionele droefheid en huilen. ¹⁷⁾ Inclusief nachtelijk zweten, hyperhidrose en koude zweet. ¹⁸⁾ Inclusief droge huid, rash en zwelling van de huid. ¹⁹⁾ Inclusief dermatitis en eczeem. ²⁰⁾ Inclusief inclusief chloasma en huidhyperpigmentatie. ²¹⁾ Inclusief abnormale ontstekingsbloeding, amenorroe, menstruatiestoornissen, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe of polymenorroe. ²²⁾ Inclusief vaginale geur, vulvovaginale ongemak, vulvovaginale droogheid, vulvovaginale pruritus en vulvovaginale branderig gevoel. ²³⁾ Inclusief borstgezwel en fibrocystische borstziekte. ²⁴⁾ Inclusief malaise en prestatietoestand verminderd. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:** Bij vrouwen die CHCs gebruiken is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, TIA, veneuze trombose en longembolie. De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die CHCs gebruiken: Veneuze trombo-embolische aandoeningen: Arteriële trombo-embolische aandoeningen; Hypertensie; Levertumoren; Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen overtuigend verband is met het gebruik van CHCs; ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterine myomen, progesteragen en oestrogenen, vette combinaties, ATC-code: G03AA18. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 129/121, 1103 Budapest, Hongarije. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/11/21/547/001-004. **AFLEVERINGSWIJZE:** Uitsluitend Recept (J.R.). Voor prijzen zie Z-index tae. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 30/09/2021. **KEDP/DAEKQMN/NDL**, date of creation 02/2022, V.U. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden (Belgium).**



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

Screening met simpele VAS-schaal voor betere identificatie van bevalangstige vrouwen

Rond 11% van de zwangere vrouwen heeft ernstige bevalangst, hetgeen negatieve lichamelijke en psychische gevolgen kan hebben. Zo hebben vrouwen met bevalangst een grotere kans op onder andere lichamelijke klachten, een langere bevalduur, complicaties en bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis. Gezien deze mogelijke negatieve consequenties is het belangrijk vrouwen met bevalangst tijdig te identificeren. Vragenlijsten zijn echter vaak lang of te ingewikkeld voor de dagelijkse praktijk en er blijkt vaak niet standaard te worden gevraagd naar bevalangst tijdens consultatie. Een kort en eenvoudig screeningsinstrument zou de kans op signalering in de klinische praktijk kunnen vergemakkelijken.

Een recente cross-sectionele surveystudie onderzocht de Nederlandse versie van de Fear of Birth Scale (FOBS) zou kunnen dienen als screeningsinstrument, met de Wijma Delivery Expectations Questionnaire version A (W-DEQ A) als gouden standaard (afkapwaarde ≥ 85 voor bevalangst ja/nee).¹ De FOBS bestaat uit één vraag: 'Hoe voelt u zich op dit moment over de naderende bevalling?' met daaronder twee visueel analoge schalen (VAS) van 100 mm, met als polen: 'kalm' tegenover 'bezorgd', en 'geen angst' tegenover 'erg angstig'. Binnen het onderzoek werd aanvullend geïnventariseerd hoe vaak bevalangst tijdens een consult werd besproken om na te gaan of screenen toegevoegde waarde heeft bij identificatie van vrouwen met bevalangst.

De optimale cut-off score werd bepaald met een ROC (receiver operating characteristic)-curve en scores werden gedefinieerd als terecht positief/negatief en onterecht positief/negatief. Gegevens van 364 nullipara werden geanalyseerd met een gemiddelde leeftijd van 30,7 jaar (SD= 4,3), gemiddelde zwangerschapsduur van 25,6 (SD= 9,9) weken en waarvan 72,5% ten tijde van het onderzoek in zorg was bij een verloskundigenpraktijk. De optimale

cut-off score op de FOBS was ≥ 49 . De kans dat de FOBS positief was als de W-DEQ A positief was (sensitiviteit), bleek 82,1%. Als de FOBS geen bevalangst aangaf, werd in 81,1% van de gevallen ook geen bevalangst gevonden op de W-DEQ A (specificiteit). De kans dat men werd geïdentificeerd met bevalangst op zowel de W-DEQ A als de FOBS (positieve predictieve waarde) was 49,5% (55/111); de kans dat zowel de W-DEQ A als de FOBS negatief was (negatieve predictieve waarde) was 95,3% (241/253). Ruim 60% van alle nullipara met bevalangst bleek dit niet te bespreken met hun zorgverlener. Concluderend blijkt de FOBS een bruikbaar screeningsinstrument voor bevalangst. Na een score boven de cut-off is het advies om het gesprek aan te gaan en de angst verder te duiden. Aangezien meer dan 60% van de vrouwen met bevalangst dit niet bespreekt met hun zorgverlener, is het raadzaam om screening op bevalangst een standaard onderdeel te maken van consultatie.

Link naar de screeningsinstrumenten: www.geldersevallei.nl/patient/artsen-en-zorgverleners/boer-den-ijfobs
drs I. den Boer, drs Y.M.G.A. Hendrix, prof. dr. J.A. Knoop, dr. M.G. van Pampus

Referentie

1. I. den Boer et al. Identifying women with fear of childbirth with the Dutch Fear of Birth Scale and its added value for consultations. *J. Psychosom Obstet Gynaecol.* 2021 Dec 15;1-7.

Overlevingskansen na laparoscopie versus laparotomie in vroeg stadium endometriumkanker

Endometriumkanker is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit in Nederland en wordt bij 80% van de vrouwen vroeg ontdekt. De behandeling van patiënten met vroeg stadium endometriumkanker bestaat uit totale uterus- en adnexectomie. Hysterectomie werd oorspronkelijk verricht middels laparotomie (TAH), maar sinds de introductie van minimaal invasieve chirurgie is de laparoscopische hyste-

rectomie met adnexectomie (TLH) de standaard behandeling bij een vroeg stadium ziekte. De chirurgische veiligheid en verbeterde kwaliteit van leven van TLH ten opzichte van TAH op de korte termijn is door meerdere gerandomiseerde studies aangetoond. Ook de oncologische veiligheid op de lange termijn van TLH vergeleken met TAH is in twee studies onderzocht. Hierin was echter een routine lymfadenectomie onderdeel van de chirurgische procedure. In Nederland maakt een routine lymfadenectomie bij vroeg stadium, laag risico endometriumkanker geen onderdeel uit van de standaard procedure, aangezien dit een verhoogd operatierisico geeft zonder overlevingswinst.

Wij hebben de lange termijn uitkomsten onderzocht van de multicentrische, gerandomiseerde Nederlandse trial die de TLH en TAH zonder routine lymfadenectomie vergeleken voor vrouwen met FIGO-stadium I endometriumkanker. Vrouwen ondergingen na een 2:1 randomisatie een TLH of TAH tussen 2007 en 2009. Wij analyseerden de vijfjaars ziektevrije overleving, de algehele overleving en ziektespecifieke overleving, als ook de primaire locatie van een eventueel recidief. Het effect van de chirurgische methode werd geëvalueerd met multivariabele Cox regressie analyses. De zo verkregen *hazard ratios* (aHRs) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% CI) werden gecorrigeerd voor leeftijd, stadium van ziekte en gradering van de tumor. Om te kijken of de lange termijn uitkomsten na TLH niet slechter zijn dan TAH werden non-inferioriteit marges vastgesteld.

We hebben van 263 (94%) vrouwen de vijfjaars follow-up data kunnen analyseren. De ziektevrije overleving voor TLH (n=175) en TAH (n=88) was niet significant verschillend (90,3% vs 84,1%; aHRs[recidief] 0,69; 95% CI 0,31-1,52). Ook de algehele en ziektespecifieke overlevingskansen waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Bij een significantieniveau van 10% en non-inferioriteit marges van 0,20, kon de nulhypothese voor inferioriteit van alle drie de uitkomsten worden verworpen. Wij vonden tevens geen buikwand- of wondmetastasen, en het risico op lokaal recidief was vergelijk-

baar in beide groepen.

Concluderend bleek in deze studie dat bij patiënten met een vroeg stadium endometriumkanker zonder routine lymfadenectomie de overlevingspercentages op de lange termijn tussen TLH en TAH vergelijkbaar waren. Dit ondersteunt het gebruik van TLH als primaire behandeling voor vroeg stadium endometriumkanker.

drs. M. van Suijlichem, drs. B. Reijntjes, prof. dr. G.H. de Bock, prof. dr. M.J.E. Mourits

Referentie

2. Reijntjes, B., van Suijlichem, M. et al.

Recurrence and survival after laparoscopy versus laparotomy without lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: Long-term outcomes of a randomized trial. *Gynecol. Oncol.* 164, 265-270 (2021). Voor de gehele referentielijst van het onderzoek kan een verzoek worden verzonden naar de corresponderende auteur: prof. dr. M.J.E. Mourits, m.j.e.mourits@umcg.nl

Vaker chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom?

Vrouwen met een hoog stadium ovariumcarcinoom worden indien mogelijk primair behandeld met een combinatie van chirurgie en chemotherapie. Daarentegen bestaat de behandeling van het platinaumsensitief recidief ovariumcarcinoom vaak alleen uit chemotherapie. Of chirurgie bij deze patiëntengroep van toegevoegde waarde is tot op heden in meerdere trials onderzocht. Tot op heden zijn er vijf gerandomiseerde trials die getracht hebben te onderzoeken of er een toegevoegde

waarde is voor chirurgie bij het eerste platinaumsensitieve recidief ovariumcarcinoom. Twee daarvan, EORTC 55963 en SOCCER, zijn vroegtijdig gestopt vanwege te weinig inclusies. De SOC-1 trial (*Lancet Oncol* 2021, Shi et al) selecteerde patiënten die potentieel complete recidief chirurgie konden ondergaan en randomiseerde dan tussen chirurgie en chemotherapie dan wel behandeling met enkel chemotherapie. Patiënten, die complete chirurgie ondergingen (77%), toonden een langere progressievrije overleving. Overall survival data volgen nog. De GOG 0213 trial (*Lancet Oncol* 2017) selecteerde op minder strikte wijze patiënten en vond in tegenstelling tot de SOC-1 trial een minder lange mediane overleving in de groep die naast chemotherapie ook recidief chirurgie onderging. De meest recent gepubliceerde DESKTOP III trial (*NEJM* 2021, Harter et al) randomiseerde 407 patiënten met een recidief ovariumcarcinoom minimaal zes maanden na de laatste platinumbevattende chemokuur.³ Patiënten werden geselecteerd aan de hand van de AGO-score (complete primaire debulking, performance score 0, ascites < 500 ml) om de kans op complete recidiefchirurgie zo groot mogelijk te maken. Totaal 192 vrouwen ondergingen chirurgie gevolgd door chemotherapie. Bij 75,5% van de vrouwen werd alle macroscopisch zichtbare tumor verwijderd. Na een mediane follow-up van 70 maanden was de overall survival 53,7 maanden in de chirurgie groep en 46,0 maanden in de groep die enkel chemotherapeutische behandeling onderging (hazard ratio for death, 0,75; 95% betrouwbaar-

heidsinterval, 0,59 to 0,96; P=0,02). Het kwaliteit-van-leven-onderzoek was vergelijkbaar in beide groepen en er was geen perioperatieve mortaliteit binnen dertig dagen na chirurgie. Zoals de auteurs aangeven lijkt recidief chirurgie tot op heden succesvol in een zeer geselecteerde en dus gunstige groep vrouwen met recidief ovariumcarcinoom. De bevindingen kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten die geen complete primaire chirurgie ondergingen, intervaldebulking-schirurgie ondergingen dan wel een tweede of volgend recidief ovariumcarcinoom hebben. Daarnaast laten de resultaten van de eerder gepubliceerde GOG-0213 trial, waarbij een groep patiënten werd geïncludeerd die minder strikt werd geselecteerd, zien dat recidief chirurgie niet als standaardbehandeling moet worden toegepast bij patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom.

RvdL

Referentie

3. P. Harter et al. Randomized Trial (DESKTOP III) of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:2123-2131.

Antwoorden Gynfeud 11

Antwoord op vraag 1: c

Een heterosoom of allosoom is een geslachtschromosoom, dit in tegenstelling tot een autosoom wat een chromosoom is dat niet betrokken is bij het tot stand komen van het geslacht. Sommige aandoeningen zijn autosomaal overervend, andere kunnen heterosomaal overerven.

Antwoord op vraag 2: a

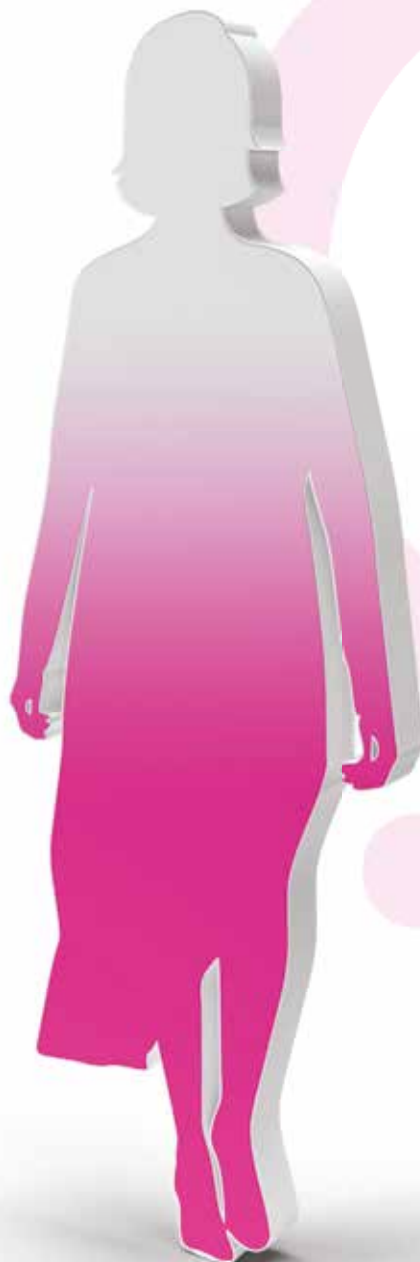
Antwoord a is het juiste antwoord. Antwoord b is de definitie van een heteroseksueel. Van heteronormatief wordt gesproken als er een meestal onbewuste overtuiging is dat iedereen heteroseksueel en cisgender is. Van een transgender is sprake als het biologische geslacht niet overeenkomt met de genderidentiteit.



0,75 mg/dosis transdermale gel Estradiol

Oestrogel®

De eerste
transdermale gel
voor een soepele
overgang



Transdermale
gel



Bio-identiek
Estradiol



Makkelijk
in gebruik



Volledig
vergoed



Lage
dosis

Oestrogel® transdermaal & bio-identiek

Zie voor verkorte bijsluitertekst elders in dit blad.

JWG - WH - SEP 2020 - 200901