

ntog

2023

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met onder andere:

Themanummer ESHRE // Een zwangere met *Capnocytophaga canimorsus* sepsis; levensbedreigende complicatie na een hondenbeet // Van dierstudies tot grote multicenter trials



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

PostNL - Port betaald

Retouradres: Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen

Colofon

REDACTIE

J.W.M. Aarts, hoofdredacteur (j.w.m.aarts@amsterdamumc.nl)
 O. van der Heijden, 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
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur Richtlijn Uitgelicht
 A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur Richtlijn Uitgelicht
 N.E. Simons, rubrieksredacteur UNO
 M.A. Lugthart, rubrieksredacteur UNO
 J. Lind, rubrieksredacteur Gynfeud
 M.J. Janssen, illustrator
 A.C.M. Louwes, communicatieadviseur NVOG

LEDEN DEELREDACTIES

N.O. Alers, gynaecoloog
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 F. Hinten, gynaecoloog
 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 (bureauirectie)
 Ria Dubbeldam (eindredactie)
 Marieke Eijt (vormgeving)
 0317 425880 | redactie@ntog.nl | www.ntog.nl

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

Standaard € 220,-. Studenten € 96,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 96,00. Buitenland € 320,-
 Studenten buitenland € 160,-.
 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.136#5 verschijnt 8 juli 2023.

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

Gustav Klimt, *Danaë (1907-1908)*

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Ryeqo*
 Gedeon Richter | *Ryeqo Advertorial*
 Besins Healthcare | *Oestrogel Insert*
 Besins Healthcare | *Oestrogel*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial ESHRE

106 **We mogen er weer opuit!**
 dr. Ralph Kurstjens

Bestuur NVOG

107 **In een flits door het land**
 dr. Joost Nieuwstad, dr. Christianne de Groot

Kort Nieuws

108 **NZa wijzigt beleid rondom wijzigingsverzoeken | Handreikingen SIRM voor verbeteren regionale samenwerking in VSV's | Onderhandelingsresultaat voor nieuwe cao | Ongewenst gedrag richting coassistenten | Nieuw redactielid voor deelredactie perinatologie | O wee | Gynfeud 20 | NTOG Kunstsalon**

Koepel Kwaliteit

110 **Start digitale gegevensuitwisseling in Dijklander Ziekenhuis en IGO Geboortehart**
 drs. E. Timmerman, drs. I. Stokman, T. Otten *et al.*

Column Netwerkgang

111 **Netwerkgang & huisartsen**
 drs. Fleur Bergwerff en dr. Malou Schreurs

Concreto

112 **Van boomer tot Z, wat we leren van de nieuwe generaties artsen**
 Manon Gijtenbeek, Karlijn van Donkerlaar, Veronique Schiffer *et al.*

Ingezonden

114 **Reactie op artikel 'Nieuwe, orale medicatie tegen myomen'**
 Reactie van Gedeon Richter Benelux bv-srl

Themanummer ESHRE

116 **OFO-online met videoconsult voor fertiliteitspatiënten**

118 **Geen hogere prevalentie van metabole verstoring onder subfertiele vrouwen**

120 **Hysterosalpingografie versus hysterosalpingo-foam sonografie tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek: een kosteneffectiviteitsanalyse**

122 **Genetische diagnostiek bij mannelijke infertiliteit: tijd voor verandering**

124 **Drijvende factoren bij de besluitvorming over behandeling voor infertiele patiënten: een systematische review**

126 **PROFILE-studie naar gebruik, effectiviteit en veiligheid van follitropine delta in de klinische praktijk**

128 **One & Done-aanpak: leidt een hogere start-dosering gonadotrofine tot meerdere levendgeborenen uit één IVF/ICSI?**

130 **Inlvloed van hormonale stimulatie tijdens IVF/ICSI-behandeling op uteriene peristaltiek geanalyseerd met echoscopische speckle tracking**

132 **Hoe worden primordiale follikels gevormd?**

134 **Time-lapse monitoring in het IVF-lab: de SelectIMO-studie**

135 **COVID-19 tijdens de zwangerschap en het risico op miskramen**

137 **Levothyroxine bij euthyreote vrouwen positief voor thyroperoxidase antistoffen en herhaalde miskraam**

Boekbespreking

139 **De baarmoeder: het ingenieuze, vaak niet begrepen orgaan** Nicole Alers

139 **Is het B1?**

Oorspronkelijke artikelen

142 **Een zwangere met *Capnocytophaga canimorsus* sepsis; levensbedreigende complicatie na een hondenbeet**
 drs. S. Bongarts, drs. G. de Krom

144 **De zwangerschap met een voorgeschiedenis van inspanningsgebonden anafylaxie**
 drs. T. van Kolfschooten, drs. D.H. Schippers

Column

146 **Hoe leuk is leuk echt?** Ghislaine Dekeunink

Hora Est

147 **Risk factors for pelvic organ prolapse and surgical treatment of uterine descent**
 Sascha Schulten

UNO

148 **Van dierstudies tot grote multicenter trials** dr. N.E. Simons, drs. M.A. Lugthart

Placentapathologie

151 **Placenta circumvallata** dr. L.E. van der Meeren, dr. M.L.P. van der Hoorn

Ingezonden

152 **Kwaliteit van fertiliteitszorg** Marjolein Grömminger

153 **Reactie op 'Kwaliteit van fertiliteitszorg'** VPG-redactie

OB GYN

154 **Pessarium versus chirurgie bij vaginale verzakking | Lokale anesthesie tegen postoperatieve pijn | HOTEL-studie: monitoring thuis of in het ziekenhuis bij gecompliceerde zwangerschap? | ADENO-studie: effect van adenomyose op obstetrische en neonatale uitkomsten**
 dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*

157 **Antwoorden Gynfeud 20**



We mogen er weer opuit!

dr. Ralph Kurstjens

Juli 2022 - De wereld raakt langzaam maar zeker uit de ban van COVID. Inmiddels is de maatschappij alweer enige tijd geopend, zijn de coronaregels veranderd in corona-adviezen en hoef je ook op het vliegveld geen mondkapje meer op. Na twee jaar lang digitale bijeenkomsten, terwijl je op je webbrowser ernaast nieuwe schoenen aan het bestellen bent of alvast een recept voor vanavond zoekt, mogen we weer live tijdens de 38e editie van de jaarlijkse ESHRE meeting.

Je voordracht geven aan een volle zaal, tijdens de lunch en borrel gezellig bijkletsen met collega's uit andere steden en landen of een goede koffie bij een van de industriestands; het hoort er allemaal weer bij. Voor diegenen die nog niet in een vliegtuig durven of de meeting digitaal bijwonen stiekem toch wel handig vinden, wordt het een 'hybride' bijeenkomst.

Het toneel van deze eerste hybride meeting is Milaan, een stad die perfect past bij de term hybride. De eerste gedachte die opkomt bij de stad is waarschijnlijk mode en glamour. Niks is echter minder waar als de duurzame reiziger uitstapt op Milaan centraal. Die ziet een onesthetische en inspiratieloze stad. Maar als men de lange, fantasievolle Via Vittor Pisani en het Piazza della Republica kruist, begint Milaan langzaam aan de verwachtingen te voldoen. Panden gehuld in eenvoud wisselen zich af met gebouwen met de meest prachtige gevels. Luxeuzere winkels, voortreffelijke restaurantjes en als hoogtepunt de indrukwekkende Duomo di Milano.

Aan het Nederlandse optreden in Milaan is niks hybride. We waren als klein kikkerlandje weer goed vertegenwoordigd. Met trots presenteren wij in deze editie dan ook een selectie voordrachten van Nederlandse bodem. Daarnaast delen we een selectie aan



De indrukwekkende Duomo van Milaan.

Nederlandse voordrachten die later dat jaar op het ASRM in Anaheim, Californië werden gepresenteerd.

Een van de Nederlandse studies die we geselecteerd hebben voor deze speciale editie van het NTOG, onderzocht de kosteneffectiviteit van hysterosalpingofoam-sonography (HyFoSy) versus hysterosalpingografie (HSG). HyFoSy is in opzet een ideale methode om in een patiëntenpopulatie met laag risico tubadiagnostiek uit te voeren. Het kan direct in de spreekkamer uitgevoerd worden, er is geen sprake van stralenbelasting en de patiënte hoeft geen laparoscopie te ondergaan met bijbehorende risico's en herstel.

Dezelfde onderzoeksgroep liet eerder al zien dat HyFoSy en HSG een vergelijkbare diagnostische waarde hebben.¹ Het aantal levendgeborenen was gelijk tussen de groepen waarop verder beleid gevoerd werd op basis van HyFoSy of HSG. Patiënten hadden echter minder pijn tijdens HyFoSy. Of HyFoSy ook de korte termijn zwangerschapskansen vergroot door een flushing effect weten we echter niet.

Tijdens het ESHRE werden de data van dezelfde studie over kosteneffectiviteit gepresenteerd. Een HSG kost gemid-

deld 266 euro, terwijl je voor een HyFoSy ongeveer 132 euro betaald. Als men de kosten van de rest van het vruchtbaarheidstraject hierin meeneemt, blijkt dat HyFoSy per stel ongeveer 150 euro bespaart. Wat opvalt is dat HyFoSy vaker een inconclusieve uitslag laat zien: 9,5 versus 2,9 procent bij HSG. Mogelijk heeft dit te maken met de leercurve van het uitvoeren van een HyFoSy.

Al met al hebben we een tubatest zonder stralenbelasting die vergelijkbare resultaten laat zien, patiëntvriendelijker is en zonder logistieke rompslomp in de spreekkamer uitgevoerd kan worden. Laten we het HSG voor wat het is en gaan we met z'n allen foamen?

Referentie

1. Van Welie et al. Can hysterosalpingo-foam sonography replace hysterosalpingography as first choice tubal patency test? A randomized non-inferiority trial. Hum Reprod. 2022;37(5):969-979

In een flits door het land

dr. Joost Nieuwstad, dr. Christianne de Groot

Toen in maart 2020 de wereld tot stilstand kwam, ontstonden er tal van initiatieven vanuit de fysiek contactarme coronatijd, waaronder flitsbezoeken. Voorheen ging het NVOG-bestuur af en toe een middag op bezoek bij een vakgroep om 'in de keuken te kijken'. Digitaal bleek effectiever te zijn. We kunnen meer vakgroepen bezoeken en de drempel tot contact ligt lager. Nadeel: we missen het fysieke contact.

Nu drie jaar en ruim twintig flitsbezoeken later maken we de balans op. Heeft dit uurtje zoomen nut? Zien de vakgroepen de meerwaarde ervan in? En u als gynaecoloog? Krijgt het NVOG-bestuur waardevolle informatie? Is er voldoende verbinding? Of is het weer een zoveelste digitale meeting na een drukke dag?

Bij een flitsbezoek gaan twee of drie NVOG-bestuursleden inclusief een aios uit het VAGO-bestuur aanwezig in gesprek met een afvaardiging van de vakgroep. De vakgroep en het bestuur kunnen vooraf een agenda opstellen. Onderwerpen zijn afhankelijk van wat er in de vakgroep, het ziekenhuis of de regio speelt. Vaste onderwerpen die aan bod komen zijn: onderzoek & richtlijnen, (integrale) geboortezorg, opleiding & jonge klaren, de gynaecoloog van de toekomst en vitaliteit van de gynaecoloog. We hebben 'geflitst' met twee academische en acht STZ-ziekenhuizen, twee ZBC's en ziekenhuizen met minder dan negenhonderd en met meer dan drieduizend partussen. We hebben de kleinste en de grootste vakgroep gesproken. Er zijn drie vakgroepen met uitsluitend vrouwelijke gynaecologen langgekomen en een vakgroep die een werkgroep voor mannelijke gynaecologen wil opzetten. We zijn van noord tot zuid 'geweest'. Steekproefsgewijs schetsen we de 'stand van het land'.

(Integrale) geboortezorg. In veel regio's is goed contact met de VSV's.

Deze professionaliseren steeds meer met gezamenlijke visie, richtlijnen en intakes en shared care. De integrale zorg wordt als waardevol ervaren, ondanks dat dit vaak veel tijd en energie kost. Niet verrassend is het moeizame verloop van de IGO's en dan vooral de financiële afspraken over de bekostiging. Die lijken samenwerking soms in de weg te staan. Het capaciteitsprobleem is overal in Nederland een zorg. In Utrecht is er bijvoorbeeld een centraal aanmeldpunt voor verwijzingen naar de tweede en derde lijn, om de patiënten te spreiden en de capaciteit optimaal te gebruiken.

Vitaliteit. Bijna unaniem geven de vakgroepen aan dat men oog voor elkaar heeft. Collegialiteit en ondersteuning bij uitval is overal sterk aanwezig. Er zijn vakgroepen die regelmatig reflectiegesprekken voeren, een Quickscan doen, heidagen organiseren of zelfs een vakgroepcoach hebben. Veel vakgroepen hebben 24-uursdiensten met compensatie na de dienst. Steeds meer vakgroepen hebben een laparoscopieachterwacht. Sommige hebben een ouderenbeleid of mogelijkheid tot sabbatical.

De Gynaecoloog van de toekomst.

Terwijl grotere vakgroepen en universitaire centra's de toename aan deelspecialismen en het opsplitsen van het vakgebied ondersteunen, hechten kleinere vakgroepen eraan generalistisch te blijven om in de regio de gynaecologische zorg kwalitatief breed en laagdrempelig te houden.

Onderzoek & richtlijnen. Blijven meedoen aan (consortium)studies wordt belangrijk ervaren. Het wegvallen of niet hebben van voldoende financiering voor een research nurse of onderzoeksmedewerker geeft uitdagingen en maakt het (vooral voor kleine vakgroepen) lastig om aan te kunnen blijven sluiten bij de wetenschap. Over richtlijnen zijn vakgroepen kritisch. Aan het bestaan van de richtlijnen wordt

niet getornd, maar de lange, soms moeilijk leesbare documenten worden als te stellig ervaren. Er lijkt weinig ruimte te zijn voor klinisch redeneren. Ook maken sommige vakgroepen zich zorgen over de juridische aspecten van een richtlijn wanneer normen en conclusies sterk worden neergezet. Ideeën die werden geopperd waren bijvoorbeeld om richtlijnen meer als up-to-date- of literatuuroverzicht te presenteren.

Opleiding & jonge klaren. Landelijk bestaan zorgen over de burn-outratio's bij aiossen en jonge klaren. Het probleem dat jonge klaren lastig aan een vaste plek komen wordt herkend, maar er is niet altijd een duidelijke of gemakkelijke oplossing. Automatisch een nieuwe gynaecoloog aannemen ter vervanging van een vertrekkende gynaecoloog is niet overal mogelijk en het MSB heeft vaak veel invloed op de samenstelling van de vakgroep. Bijvoorbeeld jonge klaren die in een ZBC gaan werken, is dat onwenselijk of juist de toekomst? In een veranderend vakgebied waar gynaecologie en verloskunde bijvoorbeeld gescheiden zijn is dit een kans voor jonge klaren om zich in dat subspecialisme te bekwamen.

Terug naar de uitgangsvragen over het nut van de flitsbezoeken. Door de bezoeken proeven we als NVOG-bestuur hoe diverse onderwerpen in het land leven en houden we feeling met onze achterban; van de kleine perifere vakgroepen tot de grote academische centra. Onze overkoepelende conclusie luidt dat er altijd ruimte is voor verbetering in ons vak, maar vooral dat de flitsbezoeken meerwaarde voor ons als NVOG-bestuur hebben getoond.

Inmiddels worden er weer tien nieuwe flitsbezoeken gepland. De opzet is iets aangepast om een betere landelijke terugkoppeling te kunnen gaan geven. Bent u enthousiast geworden om 'te flitsen'? Neem gerust contact op!

NZa wijzigt beleid rondom wijzigingsverzoeken

Als bepaalde zorgprestaties niet (meer) passen bij de huidige praktijk, kan aan de NZa worden verzocht om een wijziging aan te brengen (in regels, tarieven, dbc-zorgproducten, et cetera). De NZa heeft onlangs aangekondigd dat zij - vanwege de doelen die uit het Integraal Zorgakkoord (IZA) volgen - haar beleid hieromtrent op de schop gaat gooien. De NZa gaat inzetten op passende zorg (overeenkomstig het IZA). Echter, de NZa vindt dat de huidige bekostiging van de MSZ-zorg de beweging naar passende zorg onvoldoende ondersteunt. Vandaar dat de NZa heeft aangekondigd dat zij de komende vijf jaar alleen (complexe) wijzigingsverzoeken in behandeling neemt die zien op een drietal IZA-thema's, namelijk 1. Meer aandacht voor de positie van de patiënt, 2. Samenwerking stimuleren en 3. Optimale inzet van mensen en middelen.

www.nvog.nl

Handreikingen SIRM voor verbeteren regionale samenwerking in VSV's

In opdracht van het ministerie VWS heeft SiRM twee handreikingen geschreven voor regionale samenwerking in de geboortezorg. Aanleiding van deze opdracht was de motie die de Tweede Kamer heeft aangenomen om regio's die een IGO willen worden, te helpen aan informatie in de vorm van een handreiking. Omdat weinig regio's momenteel nadenken over het worden van een IGO, maar de behoefte aan het verbeteren van de samenwerking in de regio's wel groot is, heeft SiRM twee handreikingen ontwikkeld. Een versie voor VSV's die IGO zijn of willen vormen en een handreiking voor VSV's die hun samenwerking willen verbeteren en professionaliseren. De handreikingen kwamen tot stand na interviews met ongeveer 25 (landelijke) partijen, zorgverzekeraars. En met VSV's en IGO's waar intensief wordt samengewerkt.

nvog.nl

Onderhandelingsresultaat voor nieuwe cao

Op 27 maart is een onderhandelingsresultaat bereikt dat zorgprofessionals meer loonsverhoging, meer zeggenschap over hun rooster en een betere reiskostenvergoeding biedt. Ook is het plan om het generatiebeleid te verslechteren van tafel. De cao heeft een looptijd van twee jaar (1 februari 2023 tot en met 31 januari 2025). Terwijl de NVZ aanvankelijk 13% salarisverhoging in een aantal stappen bood maar niet voor iedereen, is het de vakbonden gelukt dat percentage te verhogen naar 15% gedurende de looptijd van de cao. Bovendien is de eerdere nivellering, waarbij hogere inkomensgroepen er minder bij kregen dan lagere inkomensgroepen, aanzienlijk verkleind. Alle medewerkers krijgen een salarisverhoging van 5% per 1 februari 2023. Op 1 december krijgen ze nog eens 5%, maar deze salarisverhoging is vanaf IP 62 wel gemaximeerd op € 300 bruto per maand. Per 1 juni 2024 volgt voor werknemers tot IP 62 een structurele salarisverhoging van 5%. Voor werknemers vanaf IP 62 is een structurele loonsverhoging afgesproken van 2% plus € 180 bruto per maand.

[FMS, demedischspecialist.nl](http://FMS.demedischspecialist.nl)

Ongewenst gedrag richting coassistenten

Medisch specialisten zijn de voornaamste bron van ongewenst gedrag waar coassistenten mee te maken hebben. Dat blijkt uit een enquête van *De Geneeskundestudent*. Co's noemen daarin aiossen en aniossen als partij die zich daarna het vaakst schuldig maakt aan dergelijk gedrag. *De Geneeskundestudent* heeft een ledenenquête gehouden, waar vragen over ongewenst gedrag onderdeel van waren. Ongewenst gedrag werd gedefinieerd als verbale en fysieke agressie, pesten, seksuele intimidatie, discriminatie en bedreiging. Van de ruim 2300 studenten geneeskunde die op de enquête reageerden, was ruim de helft coassistent. Bijna 17% van die co's, dus ruim tweehonderd studenten, had zelf direct te maken gehad met ongewenst gedrag in de voorgaande twaalf maanden.

De Geneeskundestudent

Nieuw redactielid voor deelredactie perinatologie

Vanwege het vertrek van een redactielid is de deelredactie perinatologie op zoek naar een enthousiast nieuw lid. Gynaecologen of aiossen gynaecologie met affiniteit met de perinatologie

Owee

Bewijs van productie

Samen met de kindercardioloog counsel ik een Chinees paar over een ernstige hartafwijking die bij hun kind tijdens de GUO werd gezien. Het is een intensieve en lange counseling, die wordt begeleid door de tolkentelefoon. De toekomstige ouders knikken veel, lijken het te begrijpen en vragen ons de gehele counseling niets, ondanks onze aanmoedigingen daartoe. Nadat het gesprek is afgerond, laat de vrouw mij op de valreep, met een vragende blik, haar telefoonschermpje zien. Vol verwachting, maar ook met een lichte irritatie dat nu de vragen pas komen (zonder de beschikbaarheid van een tolk), kijk ik op haar scherm. Ik lees een vertaalde Chinese tekst: 'Mag ik een bewijs van productie?' Het duurt even, maar dan valt het kwartje. Ik print opgelucht de zwangerschapsverklaring uit en neem afscheid van hen.

Tess Meuleman gynaecoloog, *Radboudumc*

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.

worden uitgenodigd om voor 25 april
een e-mail met een korte motivatie te
sturen naar de hoofdredacteur:
j.w.m.aarts@amsterdamumc.nl.

NTOG Kunstsalon

Akrisios, de koning van Argos wordt geconfronteerd met een onplezierig vooruitzicht. Een orakel voorspelt hem dat hij vermoord zal gaan worden door een kleinzoon. Om dit te voorkomen neemt hij geen halve maatregelen. Hij sluit zijn dochter Danaë op in een grote bronzen toren, bij wijze van anticonceptie. De prachtige Danaë is echter opgemerkt door Zeus en een beetje oppergod laat zich niet weerhouden door een paar bronzen tralies. In de gedaante van een regen van goud daalt hij de toren binnen en bevrucht Danaë. Ze baart een zoon, Perseus, tot grote onvrede van Akrisios, die vervolgens moeder en zoon verbant. Door toeval (of het lot) zou later alsnog de voorspelling uitkomen wanneer Perseus tijdens atletiekspele n een discus tegen het hoofd van zijn grootvader werpt.

Gustav Klimt koos ervoor Danaë af te beelden op het moment van conceptie.

En dat deed hij niet voor niks. Griekse mythologie was een geaccepteerd onderwerp voor de kunsten en dus leende het verhaal van Danaë zich perfect voor het maken van een erotisch, gewaagd werk dat toch keurig was.

We zien Danaë in een innige positie met haar ogen gesloten, vingers gekromd. Ze beleeft het moment. De regen van goud stroomt naar beneden tussen haar benen. De uitsnede van het beeld, met eigenlijk alleen een naakte Danaë, maakt het heel intiem. Er zijn geen verwijzingen naar de toren of de rest van het verhaal. Het gaat om de creatie die hier plaatsvindt. In het doek rechtsonder zijn biomorfe ornamenten aangebracht, je zou er haast blastocysten in herkennen. Beroepsdeformatie? In dit geval niet, de kunstenaar maakt een doelbewuste fysiologische referentie naar de bevruchting.

Klimt was een graag geziene gast op de salons van mw. Zuckerkandl in Wenen waar haar echtgenoot, voorzitter van de anatomie- en pathologieafdeling op de universiteit van Wenen, regelmatig voordrachten hield over (microscopische) anatomie voor kunstenaars. Salons, bijeenkomsten van wetenschappers, filosofen en kunstenaars in de privésfeer van een woonkamer (salon), waren een broeinest voor wederzijdse inspiratie en kruisbestuivingen. Toen de vroege embryonale ontwikkeling werd ontdekt, gaven anatomen vorm aan het onzichtbare. De magie van conceptie werd gevisualiseerd en dat nam Klimt maar al te graag mee in zijn schilderij. Met dit werk brengt hij een ode aan de vruchtbare relatie tussen wetenschap en kunst.

Daarnaast heeft hij nog een andere boodschap: creativiteit overwint onderdrukking! Klimt had recent te maken gehad met censuur en hij zegt hier: zoals opsluiting geen anticonceptie bleek voor Danaë, zo zal censuur ook mijn creatieve geest niet kooien!

Wederom een prachtig voorbeeld van hoe menselijke vruchtbaarheid tot de verbeelding spreekt en verheven kan worden tot metafoor, door Klimt hier op iconische wijze.



dr. Daphne Voormolen, arts foetale geneeskunde WKZ
www.stichtingkunstsalon.nl

Gynfeud 20

G₂

1. Wat is goed?

- a. Veres-naald
- b. Verress-naald
- c. Verres-naald
- d. Veress-naald

2. Wat is goed?

- a. trocard
- b. troicart
- c. troicard
- d. trocart
- e. trocar
- f. troicar



De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 159.
dr. J. Lind

Start digitale gegevensuitwisseling in Dijklander Ziekenhuis en IGO Geboortehart

drs. E. Timmerman *gynaecoloog, Dijklander Ziekenhuis*

drs. I. Stokman *hoofd Centrum voor Geboortezorg, Dijklander Ziekenhuis*

T. Otten *informatie-architect, Dijklander Ziekenhuis*

dr. D. Berks *gynaecoloog, Dijklander Ziekenhuis*

drs. S. Zuidhof *directeur IGO Geboortehart*

In januari is het Dijklander Ziekenhuis binnen de Integrale Geboortezorg Organisatie (IGO) Geboortehart live gegaan met de eerste fase van het Versnellingsprogramma Informatie-uitwisseling Patiënt & Professional (VIPP) Babyconnect. De komende tijd wordt verder gewerkt aan de digitale gegevensuitwisseling van actuele patiëntinformatie. Dit komt de kwaliteit van zorg ten goede en vermindert de administratieve last bij de zorgverlener.

Babyconnect is een versnellingsprogramma voor informatie-uitwisseling tussen patiënt/cliënt en professionals in de geboortezorg. Het doel is naadloos aansluitende zorg voor moeder en kind rond zwangerschap en geboorte.¹ Het uitgangspunt van veilige digitale gegevensuitwisseling is dat vastgelegde gegevens door de cliënt en de zorgverleners ingezien kunnen worden in het eigen softwaresysteem/EPD. Dat gebeurt via een ingebouwde viewer. Om de gegevens gestructureerd te kunnen uitwisselen, is landelijk een generiek informatiestelsel ontwikkeld: Duurzaam Informatiestelsel Geboortezorg (DIG). Mits voldaan aan dit informatiestelsel kan een softwaresysteem inpluggen en informatie uitwisselen en ontvangen. Eenheid van taal is daarbij een belangrijk onderdeel. Hiervoor zijn sets van zorginformatiebouwstenen (zibs) ontwikkeld voor alle relevante gegevens in de geboortezorg (Perinataal Woordenboek en Dataset (PWD) 3.2).

De landelijk coördinatie van Babyconnect is belegd bij Stichting CareCodex. Subsidie wordt door VWS direct verleend aan samenwerkende regio's en implementatie vindt ook op regionaal niveau plaats. Noord-Holland Noord is in 2020 als een van de eerste regio's gestart. Na focusgroepen onder gebruik-

kers is ervoor gekozen om te starten met uitwisseling tussen eerstelijns verloskundigen en ziekenhuizen. Hierna volgde een traject van technische ontwikkeling, gesprekken met softwareleveranciers en uiteindelijk contractering.

Kartrekker

Na een succesvolle proef in het Dijklander Ziekenhuis zijn binnen de regio (IGO Geboortehart) de eerste implementatiestappen gezet. Sinds 2017 wordt in een IGO gewerkt, waarin ook veel integrale zorgpaden ontwikkeld zijn. Dit betekent dat zwangeren met voorheen strikte medische indicaties nu in shared care afwisselend door de eerste en tweede lijn worden gezien, bijvoorbeeld bij een dichoriale tweelingzwangerschap. Juist dan is adequate gegevensuitwisseling cruciaal. Om deze werkwijze verder te ontwikkelen, is er dus ook ICT-ondersteuning. Als koploper kunnen we niet direct een stralend eindproduct opleveren. Stapsgewijze implementatie, leren van de praktijk, verbeteren en verder ontwikkelen zijn mogelijk door het grote vertrouwen tussen zorgverleners in de eerste en tweede lijn. Bovendien zijn zij bereid vooruit te kijken en nieuwe dingen te proberen.

Invulling en leermomenten

In deze fase is ervoor gekozen om nog met de herkenbare zwangerschapskaart te werken. Deze wordt door de eerste lijns verloskundige als PDF gepubliceerd naar de viewer, waar de tweede lijn de kaart kan inzien. Vice versa publiceert de tweede lijn de kaart en het partusverslag. Deze tussenstap is nodig, omdat de zibs nog in de software moet worden ingebouwd. In het implementatieplan is vastgelegd op welke momenten gegevens worden gepubliceerd, zodat ook bij onverwachte verwijzingen

alle informatie beschikbaar is.

Naast de projectleiding in de subsidieregio Noord-Holland Noord is er ook een lokaal projectteam ingericht met een afdelingshoofd, verloskundige, gynaecoloog en informatie-architect. Zo wordt de input vanuit technische, zorginhoudelijke en projectmatige visie geborgd. Afstemming van verantwoordelijkheden tussen lokale, regionale en landelijke projectteams blijkt essentieel te zijn. Door de deels regionale deels landelijke structuur van Babyconnect is continue afstemming noodzakelijk over het niveau waarop zaken worden opgepakt. Dit is regelmatig een uitdaging.

Toekomst

Met de implementatie van de viewer en het publiceren van gegevens is een grote technische stap gezet. Met goede afspraken over publicatiemomenten verwachten wij nu al winst voor de kwaliteit van zorg. De vermindering van de administratieve last is vooralsnog gering. Maar de basis is gelegd en door uitwisseling op basis van zibs zal op termijn het overtypen van zwangerschapskaarten tot het verleden behoren. De verdere technische ontwikkeling zal nog wel tijd kosten. Vooralsnog hebben we de focus gelegd op uitwisseling tussen gynaecoloog en verloskundige. Ook de kraamzorg, echocentra en jeugdgezondheidszorg zullen aansluiten.

Wij zijn trots op deze eerste stap. Veel regio's zijn hard aan het werk om digitale gegevensuitwisseling binnen Babyconnect te implementeren. Wij hebben er alle vertrouwen in dat we, door krachtenbundeling en samen leren, de informatie-uitwisseling in de geboortezorg kunnen gaan versnellen.

Referentie

1. <https://babyconnect.org/>

Netwerkzorg & huisartsen

drs. Fleur Bergwerff en dr. Malou Schreurs

Het integraal zorgakkoord (IZA), met als doel 'de juiste zorg op de juiste plek', werd pas in tweede instantie op 24 januari 2023 door de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) ondertekend. Er kwam een aanvullend eisenpakket op het reeds getekende zorgakkoord. Enkele van deze eisen zijn 'meer tijd voor de patiënt', begrenzing van het aanbod huisartsenzorg oftewel een duidelijk takenpakket voor de huisarts, gegarandeerde vervolgzorg zodat de zorg niet bij de huisarts stopt, en digitalisering voor een goede gegevensuitwisseling.

Nadat de partners van het IZA toegezegd hadden om in te stemmen met bovenstaande en andere eisen, werd in de LHV-ledenvergadering met het IZA ingestemd. Het doel van het pakket is naast 'de juiste zorg op de juiste plek' ook om de enorme werkdruk bij de huisartsen te verminderen.

Aan de andere kant blijkt vanuit de ziekenhuizen dat steeds vaker de zorg niet meer op de juiste plek is en er een verschuiving van zorg plaatsvindt naar de huisarts. De lange wachtlijsten en een groot personeelstekort lijken een katalysator te zijn van dit proces. Weinig complexe en hoogvolumezorg kan goed verricht worden in de eerste of anderhalve lijn, hetgeen de enorme werkdruk binnen de ziekenhuizen zal doen verminderen.

Een impasse dus. Hoe kunnen we er samen voor zorgen dat de werkdruk zowel in de ziekenhuizen als bij de huisartsen vermindert en zorg steeds vaker wél op de juiste plek geleverd wordt? Willen en kunnen huisartsen de gynaecologische anderhalflijnzorg bieden in samenwerking met ZBC's of dankzij andere samenwerkingsverbanden of overlegstructuren?

We deden een kleine rondvraag bij enkele huisartsen. De aandachtspunten die hieruit naar boven kwamen, kunnen ons en de huisartsen richting geven voor verbeteringen.

Verwijzing. Het verwijzen via het zorgdomein is vaak niet toereikend genoeg om te zien welke zorgaanbieder welke zorg aanbiedt en waar patiënten terecht kunnen bij de verschillende zelfstandige behandelcentra (ZBC's). Kan een patiënte bijvoorbeeld bij elke ZBC ook haar operatieve ingreep krijgen? Huisartsen zijn regelmatig zoekende waar de patiënte het beste terecht kan, met een zo kort mogelijke wachttijd. Er is behoefte aan een duidelijk overzicht.

Zorgaanbod. Niet in alle regio's wordt al gebruik gemaakt van kaderhuisartsen met specialisme (uro-) gynaecologie. Huisartsen zien hiervan duidelijk een meerwaarde, als ook in een gecombineerd spreekuur met de gynaecoloog binnen de huisartsenpraktijk, waarbij patiënten minder snel doorverwezen hoeven te worden.

Eerdere initiatieven ten aanzien van het spreekuur in de eerste lijn sneuvelen vaak vanwege het financiële aspect. Er bestaat nog geen goede bekostigingsmethodiek hiervoor. Je zou zeggen dat zowel patiënt, huisarts als zorgverzekeraar kunnen profiteren van een anderhalvelijnconstructie; knelpunten in de bekostigingsmethodiek zouden overkomelijk moeten zijn. En, moeten er structureel meer PA's, basisartsen met aandachtsgebied gynaecologie of gynaecologen opgeleid worden specifiek voor deze anderhalve lijn?

Overlegstructuren tussen eerste lijn en tweede/derde lijn. Er zijn ziekenhuizen die teleconsultatie aanbieden. Wanneer er geen acute zorgvraag is, kan bijvoorbeeld via het zorgdomein teleconsultatie worden aangevraagd. Binnen een paar dagen is er een antwoord op de gestelde vraag met adviezen, waardoor patiënten vaker in de eerste lijn kunnen blijven en geen aanspraak hoeven te doen op het eigen risico. Bijkomend voordeel is dat de specialist op een eigen moment kan reageren en minder gestoord zal worden tijdens het spreekuur of supervisiemoment.

Een ander, veelbelovende overlegstructuur is het Prisma-netwerk. Dit is een initiatief van Siilo om vanuit verschillende disciplines en verspreid over heel Nederland medisch specialisten mee te laten denken over patiëntcasussen en vragen van huisartsen. Bij het onafhankelijke domeinoverstijgende en waardegedreven netwerk zijn inmiddels meer dan duizend huisartsen aangesloten. Ook denken meerdere gynaecologen in dit netwerk mee.

Regionale netwerken en samenwerking. Een regionaal netwerk en samenwerking tussen de verschillende zorgaanbieders was al belangrijk, maar zal in het huidige zorglandschap steeds meer de uitgangssituatie moeten worden voor 'juiste zorg op de juiste plek'. In onze NVOG-werkgroep Netwerkzorg worden momenteel regionale werkgroepen netwerkzorg opgericht om te inventariseren waar per regio de knelpunten liggen en hoe deze zijn op te pakken en/of welke overlegstructuren er verder uitgerold kunnen worden. Ook is er een initiatief om een zorgkaart te maken voor de zorgaanbieders, zodat duidelijk wordt wie welke zorg aanbiedt.

Met deze initiatieven hopen we een bijdrage te kunnen leveren aan het integraal zorgakkoord om zowel voor de patiënt, de huisarts, het ziekenhuis en de ZBC het toekomstige zorglandschap voor de gynaecologische zorg te kunnen optimaliseren.

Als laatste een oproep aan het werkveld: zijn er reeds best practices in de anderhalvelijnzorg, zoals bijvoorbeeld gynaecologiesprekuren bij de huisarts? Laat het de werkgroep Netwerkzorg weten, zodat we deze kunnen meenemen bij de initiatieven die het kernteam momenteel initieert!

Met dank aan Femke van Gennip, huisarts in Doorn, Ruth Bruin en Lennart Bergwerff, huisartsen te Schiermonnikoog en Maaïke Tasma, huisarts in opleiding.

Van boomer tot Z, wat we leren van de nieuwe generaties artsen

Manon Gijtenbeek, Karlijn van Donkerlaar, Veronique Schiffer, Barbara Dalebout & Joost Nieuwstad
allen VAGO-bestuur, allen millennials

'Every generation imagines itself to be more intelligent than the one that went before it, and wiser than the one that comes after it.' George Orwell

'Is er nog een coassistent die mee wil naar de sectio?', wordt er gevraagd tijdens de middagoverdracht. Het handjevol coassistenten dat aanwezig is, antwoordt dat zij niet kunnen, want zij hebben morgen ook weer dienst. Met een beetje verbazing, maar wellicht ook bewondering, wordt er gelachen en gemompeld: 'Tja, de nieuwe generatie...'

We kunnen er niet omheen; we moeten rekening houden met de nieuwe generatie die wij tijdens het coschap gynaecologie tegenkomen. Deze generatie lijkt minder moeite te hebben met grenzen aangeven en bepaalde ongeschreven gedragsregels te negeren. Voor de 'boomers' en misschien ook wel de generatie X is dit misschien een gigantische cultuurshock. Er wordt openlijk getwijfeld aan de inzet en het werkethos van de jonge collega behorend tot generatie Z, want 'vroeger was het ook niet zo'. Maar in plaats van aan dit oude stramien vast te houden en alles te bagatelliseren, kunnen wij allen niet wat van deze artsen in spe leren?

Generatieleer

Generatie Z volgt de millennials op, grofweg geboren tussen 1996-2021. Dit zijn de huidige coassistenten, maar ook een deel van de aniossen en jongerejaars aiossen. Boomers (1947-1964) worden gekarakteriseerd als optimistisch, meer van de regels en hechten waarde aan geld en titulatuur. Generatie X (1965-1985) wijst regels juist meer af, is sceptisch, niet onder de indruk van autoriteit en ziet vrij-

heid als een beloning. Millennials (1981-1996), hebben meer behoefte aan structuur, willen leven volgens duidelijke regels en betekenisvol werk doen in teamverband.

Karakterschets

Paul Schenarts, chirurg in Nebraska, heeft de volgende generatie aiossen heelkunde geprobeerd te beschrijven. Hij schetst dat generatie Z enkele karakteristieken kent die in de medische vervolgopleiding goed van pas kunnen komen. Zij hechten veel waarde aan persoonlijke verantwoordelijkheid, hebben een sterk arbeids-ethos, zijn onafhankelijk, en zoeken naar mogelijkheden om zichzelf te bewijzen. Volgens Schenarts legt generatie Z minder de nadruk op de werk-privébalans, maar heeft deze generatie andere doelen zoals autonomie, leiderschap, toewijding aan een doel en de kans om creatief te zijn. Om gemotiveerd te worden heeft deze generatie meer en frequenter feedback nodig. 'Geen nieuws is slecht nieuws' en wekelijks feedback middels 'inchecken' of 'briefing' zorgt ervoor dat de Z's weten of zij op de goede weg zijn.^{1,2}

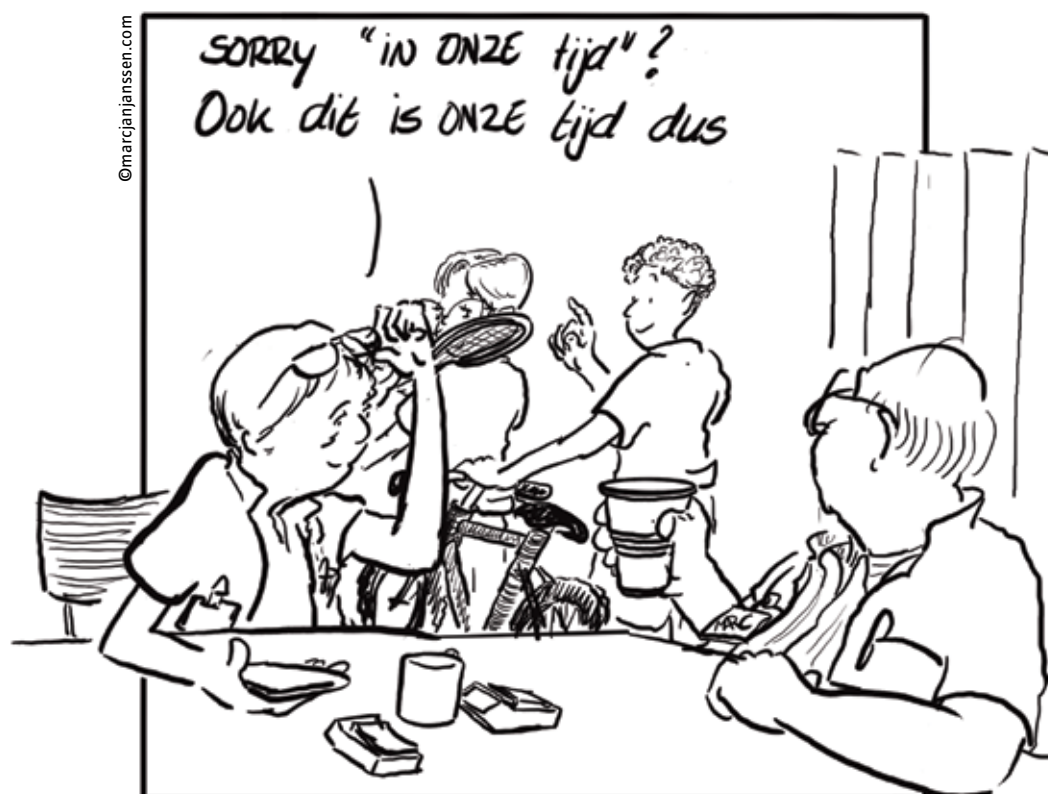
Echter volgens Jos de Haan, socioloog en onderzoeker bij het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP), zijn de generatiegrenzen arbitrair en zijn verschillen binnen eenzelfde generatie nog altijd groter.³ Ook schrijven Stacy et al. dat de generatieverschillen die we hierboven zo hard neerzetten, niet bestaan. Verschillen komen vaak voort uit culturele veranderingen. Het is daarom dus ook van belang dat organisaties (lees: ziekenhuizen) meer dan alleen generatieverschillen aanhouden voor de uitleg van verschillen tussen werknemers.⁴

Aantrekkelijkheid voor het vak
Coassistenten en aniossen lijken niet

meer warm te lopen voor een baan als arts in een ziekenhuis. Dit zou te maken kunnen hebben met de genoemde generatieverschillen en aan de veranderende behoeften van de nieuwe generatie. Oplossingen liggen mogelijk in betere arbeidsomstandigheden en opleidingsstructuren, maar ook in een betere werk-privébalans.⁵ Want ondanks dat 97 procent van de a(n)iossen trots is op hun vak en de bevoegtheid bovengemiddeld hoog is, is de uitval nog altijd groot.⁶ *De Jonge Specialist (DJS)* doet dan ook een oproep om na te denken over het verbeteren van de arbeidsomstandigheden en het verlagen van de werkdruk.

Overblijvende vacatures

Veel tijd om hierover na te denken lijkt er niet te zijn. Want de openblijvende vacatures voor anios-functies liegen er niet om. De dienstroosters vullen wordt een steeds groter landelijk probleem. Blijkbaar is alleen de passie voor ons vak uitdragen niet meer voldoende om nieuwe collega's te binden en vervult de toekomstige generatie liever banen buiten het ziekenhuis. En laten we eerlijk zijn: als je begin twintig bent, klinkt het niet heel aantrekkelijk om in maart al je diensten voor kerst door te moeten geven, geen tijd te hebben om te gaan plassen tijdens een drukke poli, een klacht aan je broek te hebben hangen omdat je per ongeluk een placenta hebt weggegooid en de verjaardag van je beste vriendin te moeten missen omdat er een collega ziek is. Toch zou 90 procent van ons opnieuw voor hetzelfde specialisme kiezen, aldus de enquête van *DJS*.⁶ Iets waardevols betekenen voor de patiënt, het meemaken van een van de mooiste momenten van hun leven, en het gevoel 'ergens bij te horen' in dat magische ziekenhuiswereldje maakt



dat we ondanks alles toch wel tevreden zijn over ons vak.

Het kan misschien anders

Generatie Z leert ons te kijken naar ons leven als toekomstig gynaecoloog, zowel binnen als buiten het ziekenhuis. Dat heeft niets te maken met inzet of werkethos, maar meer met bevlogen zijn en bevlogen blijven. Dus in plaats van 'vroeger was het ook niet zo' moeten we naar een 'het kan misschien anders'. Zoals Emma Bruns al zei: de generaties hebben elkaar nodig.⁷ Om een goede opleiding voor de aïossen te behouden binnen een continu veranderende zorgwereld, moet er rekening gehouden worden met oude én nieuwe generaties. Dat is waar wij als VAGO naar streven: een opleiding tot toekomstbestendig gynaecoloog.

VAGO-tip: Op 10 mei organiseert de Koepel Opleiding samen met de BBC (Beroepsbelangencommissie) en de VAGO een webinar over de aantrekkelijkheid van het vak voor iedere generatie.

Referenties

1. Schenarts PJ. Now Arriving: Surgical Trainees From Generation Z. *J Surg Educ.* 2020 Mar-Apr;77(2):246-253. doi: 10.1016/j.jsurg.2019.09.004. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31562032.
2. Powell J. Generation Z in the Workplace. Reflection, Spring; 2018. Montreat College (2018). Accessed on June 10, 2019 at <https://www.montreat.edu/about/reflection/spring-2018/genz-workplace/>.
3. Hoe groot zijn de verschillen tussen generaties nou werkelijk? Quest 11, 2022
4. Stacy M. Campbell, Jean M. Twenge, W. Keith Campbell, Fuzzy But Useful Constructs: Making Sense of the Differences Between Generations, *Work, Aging and Retirement*, Volume 3, Issue 2, 1 April 2017, Pages 130-139, <https://doi.org/10.1093/workar/wax001>
5. Humphries N, Crowe S, Brughla R. Failing to retain a new generation of doctors: qualitative insights from a high-income country. *BMC Health Serv Res.* 2018 Feb 27;18(1):144. doi: 10.1186/s12913-018-2927-y. PMID: 29486756; PMCID: PMC5830046
6. <https://dejongespecialist.nl/wp-content/uploads/2022/10/rapport-nationale-anios-enquete-gezond-en-veilig-werken-2022.pdf>
7. Emma Bruns 'De glans van het artsenvak lijkt verdwenen', NRC 23 okt 2022

Reactie op artikel 'Nieuwe, orale medicatie tegen myomen'

Reactie van Gedeon Richter Benelux bv-srl

Wij lezen met interesse het gedetailleerde artikel 'Nieuwe, orale medicatie tegen myomen' van gynaecoloog M.E. de Langhe in NTOG#01 (editie februari 2023). Aangezien het voorschrijven van medicatie strikt en in overeenstemming met voorschriften/richtlijnen dient plaats te vinden, willen we als firma het artikel graag op sommige punten aanvullen en/of verhelderen, alsook eventueel scherper de puntjes op de i zetten waar nodig:

Er wordt vermeld dat Ryeqo® bij het EMA geregistreerd is voor behandeling van symptomatische myomen bij premenopauzale vrouwen. Dit suggereert een relatie met de premenopauze. Ryeqo® is sinds 2021 door het EMA in geheel Europa geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van myomen bij volwassen vrouwen in 'the reproductive age'. In strikte zin is een reproductieve vrouw ook premenopauzaal, maar we hechten er belang aan om de officiële EMA-registratie formulering te hantieren. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo

Alsook wensen we te reageren op de laatste paragraaf van het schrijven; met name de zinsnede (over Ryeqo®) '..... vormt de basis voor de opzet van toekomstige (kosteneffectiviteits-) studies die nodig zijn voor de plaatsbepaling van deze nieuwe behandelopties bij de behandeling van symptomatische myomen.'

Door toevoeging van de laatste zin wordt de indruk gewekt dat er tot op heden geen kosten-effectiviteitsstudies zijn geweest voor relugolix combinatietherapie. Graag willen we vermelden dat in 2022 NICE Ryeqo® heeft goedgekeurd binnen zijn officiële indicatie (www.nice.org.uk/guidance/ta832/chapter/1-Recommendations) op basis van een belangrijk farmaco-economisch

onderzoek, zoals vereist door NICE. Tevens werd in 2021 tijdens het ESG-congres onder leiding van het Karolinska instituut (Stockholm, Zweden) de uitwerking van het kosten-effectiviteitsmodel gepresenteerd, waarbij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen met relugolix combinatietherapie (zoals geadviseerd door de NICE guideline) een meerwaarde aantoonde versus best supportive care. Het gaat hier dan weliswaar om niet-Nederlandse cijfers, voor het Verenigd Koninkrijk beoordeeld door een onafhankelijke Zweedse groep, maar gezien de rigoureuze wetenschappelijke aanpak van zowel NICE alsook de Zweden missen we deze belangrijke informatie in het artikel. Op grond van de Zweedse analyse en overleg met hen, kan separaat worden beoordeeld of een aparte kostenbatenanalyse in Nederland op haar plaats zou zijn of eventueel dublures kunnen worden voorkomen. (https://esg2021.esgynecology.org/wp-content/uploads/2021/11/Book_of_Abstract_Suppl_EGO1-2021.pdf?utm_source=esg2021site&utm_medium=website&utm_campaign=public-page)

Bovendien lijkt het ons gewenst om de uitkomsten van de kostenanalyse die gemaakt is voor relugolix combinatietherapie (Ryeqo®) versus langdurig gebruik van GnRH-agonisten (lees: GnRH-agonisten + add-back therapie) te betrekken. Hierbij werd aangetoond dat de kosten per patiënt per jaar voor Ryeqo® lager liggen dan voor GnRH-agonist met add-back therapie. www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/10/19/gvs-advies-relugolix-in-combinatie-met-estradiol-en-norethisteronacetaat-ryeqo

U kunt de aanvullingen lezen als kritisch, echter als mondiaal farmaceu-

tisch bedrijf staan wij dit ook voor. Hopelijk geven de genoemde punten een breder inzicht in de indicatie, effectiviteit, kosten en baten van het product Ryeqo®.

NTOG-deelredactie Voortplantingsgeneeskunde
dr. Sandra Tanahatoe *voorzitter*
dr. Laura van Loendersloot
dr. Monique Mochtar
dr. Ralph Kurstjens
drs. Anne van Oers



ntog thema akatern ESHRE/ASRM

OFO-online met videoconsult voor fertiliteitspatiënten

drs. H. Grens *fertiliteitsarts en arts-onderzoeker, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch*

dr. J.P de Bruin *gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch*

dr. A.G. Huppelschoten *gynaecoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven*

prof. dr. J.A.M Kremer *gynaecoloog, IQ healthcare, Radboudumc, Nijmegen*

Subfertiele paren kunnen een hoge psychologische belasting ervaren en een, mogelijk toekomstige, behandeling van hun verminderde vruchtbaarheid heeft een grote impact op hun dagelijks leven. In de ideale situatie krijgen de patiënten gepersonaliseerde informatie over hun situatie en ondergaan ze het oriënterend fertiliteitsonderzoek met zo min mogelijk inmenging in hun persoonlijke leven. Videoconsultatie zou een optie kunnen zijn om te voorzien in deze voorwaarden. Een videoconsult, als vorm van online zorg, wordt steeds vaker gebruikt, vooral ter vervanging van controlebezoeken. Echter, twee recente studies evalueerden het gebruik van videoconsultatie voor het eerste contact tussen patiënt en professional met positieve resultaten: 90% van de patiënten zou het videoconsult aanbevelen aan familie of vrienden.^{1,2} Gezien het feit dat deze eerdere studies relatief klein waren en patiëntbias niet kon worden uitgesloten, werd besloten dat er meer onderzoek nodig was om het idee van een online fertiliteitsonderzoek voor patiënten met een onvervulde kinderwens uit te breiden en zorgvuldig te evalueren.

Doelstelling

Deze gerandomiseerde studie werd opgezet om te onderzoeken of een online oriënterend fertiliteitsonderzoek even effectief is als een regulier consult op het gebied van patiëntgerichtheid en gezamenlijke besluitvorming.

Methode

Een single-center, niet-geblindeerde, gerandomiseerde studie met 91 heteroseksuele patiëntenparen werd gehouden van oktober 2020 tot januari 2022. Na exclusie bleven er 82 patiëntenparen over voor analyse. Patiënten werden gevolgd vanaf het begin van het oriënterend fertiliteitsonderzoek tot drie maanden na voltooiing hiervan. De onderzoekspopulatie bestond uit subfertiele paren, die voor het eerst naar een fertiliteitskliniek werden verwezen, zonder eerdere diagnostiek of behandeling te hebben gehad. Patiënten werden gerandomiseerd tussen een regulier fertiliteitsonderzoek, bestaande uit twee face-to-face afspraken van in totaal 45 minuten en een online fertiliteitsonderzoek (OFO-Online). Dit laatste bestond uit online aanbevelingen voor het uitvoeren van diagnostische testen, gebaseerd op patiëntspecifieke kenmerken uit een online anamnesevragenlijst, gevolgd door een videoconsult van 30 minuten met een fertiliteitsarts of gynaecoloog, om de resultaten en behandeladviezen te bespreken.

Na het gehele fertiliteitsonderzoek en gesprek werd een vragenlijst verzonden via een online onderzoeksprogramma dat

bestond uit een aangepaste versie van de Patient-Centered Questionnaire-Infertility (PCQ-I) om de patiëntgerichtheid te meten en de CollaboRATE-vragenlijst om het niveau van gezamenlijke besluitvorming te evalueren.

Resultaten

De gemiddelde score op de totale PCQ-I was 2,66 (SD 0,20), op een schaal van 0-3, voor het OFO-Online versus 2,56 (SD 0,29) voor de controlegroep. Dit was niet statistisch significant ($p = 0,09$). Ook de verschillende subonderdelen van de PCQ-I vertoonden geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen, maar er was wel een positieve trend voor het OFO-online op de subschaal 'Informatie en Communicatie' (2,84 (SD 0,21) versus 2,73 (SD 0,31); $p = 0,051$). Op de CollaboRATE-vragenlijst werden geen significante verschillen gevonden in het ervaren niveau van gezamenlijke besluitvorming tussen de twee groepen (gemiddelden tussen 7,5-7,9 op een 10-punts Likert-schaal).

Tijdens zeven videoconsulten (17%) werden enkele technische problemen ondervonden, bijvoorbeeld de video werkte maar er was geen geluid. Voor 62% van de paren in de interventiegroep was de voorbereidingstijd voor het online fertiliteitsonderzoek minder dan vijf minuten, terwijl de meerderheid van de patiënten in de controlegroep (50%) minstens 60-90 minuten besteedden aan hun afspraak in de vruchtbaarheidskliniek.

De vruchtbaarheidsdiagnose die patiënten na het onderzoek kregen, was niet verschillend tussen de twee groepen. In beide groepen werd de onverklaarde vruchtbaarheidsstoornis het meest gediagnosticeerd (40,5% in de OFO-Online groep versus 35% in de controlegroep), gevolgd door ovulatiestoornis (24% versus 25%) en een mannelijke factor (19% versus 22,5%) .

Beperkingen

Dit onderzoek is uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie, toen patiënten meer gewend waren aan online vergaderingen. De voorkeuren van patiënten na een pandemie kunnen anders zijn. Ten tweede was deze studie niet geblindeerd vanwege de aard van de interventie. Ten slotte kan zorgverleners-bias niet worden uitgesloten bij het inzetten van online versus regulier consult.

Tabel 1. Resultaten uitkomstmaten Patient-Centered Questionnaire-Infertility (PCQ-I) en de CollaboRATE-vragenlijst

PCQ-Infertility (schaal 0-3) Mean (SD)	OFO-Online n=42	controle groep n=40	P-waarde
Totale score	2,66 (0,20)	2,56 (0,29)	0,09
Informatie en communicatie score	2,84 (0,21)	2,73 (0,31)	0,051
Betrokkenheid bij uw eigen zorg score	2,79 (0,35)	2,71 (0,44)	0,41
Respect voor patient waarden score	2,71 (0,44)	2,61 (0,58)	0,39
Professionaliteit van het team score	2,54 (0,32)	2,42 (0,32)	0,09
Organisatie van zorg score	2,36 (0,47)	2,35 (0,53)	0,95
CollaboRATE (schaal 0-10) Mean (SD)			
Hoeveel moeite is er gedaan om u te helpen uw gezondheidssituatie te begrijpen?	7,9 (1,6)	7,8 (1,0)	0,91
Hoeveel moeite is er gedaan om te luisteren naar de dingen die voor u belangrijk zijn als het gaat om uw gezondheidssituatie?	7,5 (1,8)	7,9 (0,9)	0,27
Hoeveel moeite is gedaan om de dingen die voor u belangrijk zijn mee te nemen bij het kiezen voor de volgende stap.	7,6 (1,8)	7,8 (1,3)	0,47

Bredere implicaties voor de dagelijkse klinische praktijk

In ons onderzoek werd het online oriënterend fertiliteitsonderzoek met videoconsult even goed ervaren als een regulier fertiliteitsonderzoek op het gebied van ervaren patiëntgerichtheid en gezamenlijke besluitvorming. Videoconsultatie had tevens voordelen, zoals kortere reis- en wachttijden voor de patiënt.

Het is daarom onze mening dat toekomstige patiënten de keuze moet worden geboden tussen een regulier of online fertiliteitsonderzoek. Ondanks het feit dat deze studie werd uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie, zouden de positieve resultaten klinieken moeten aanmoedigen om de optie voor videoconsultatie voor toekomstige patiënten te behouden.

Referenties

- Grens H, de Bruin JP, Huppelschoten A, Kremer J Fertility Workup With Video Consultation During the COVID-19 Pandemic: Pilot Quantitative and Qualitative Study JMIR Form Res 2022;6(1):e32000
- Huppelschoten AG, De Bruin JP, Kremer JAM. Independent and web-based advice for infertile patients using fertility consult: Pilot study. J Med Internet Res. 2019;21(6):1-9. doi:10.2196/13916

Geen hogere prevalentie van metabole verstoring onder subfertiele vrouwen

drs. B.E. van Bree *Obstetrie & Gynaecologie, MUMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University*

drs. D.A.P.M. Pattinaja *Obstetrie & Gynaecologie, MUMC+*

dr. J.A.P. Bons *Centraal Diagnostisch Laboratorium, MUMC+*

prof. dr. M.E.A. Spaanderman *Obstetrie & Gynaecologie, MUMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University*

dr. O. Valkenburg *Obstetrie & Gynaecologie, MUMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University*

dr. R.J.T. van Golde *Obstetrie & Gynaecologie, MUMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University*

Introductie

Uit eerder onderzoek is gebleken dat metabole verstoring de vrouwelijke vruchtbaarheid negatief beïnvloedt. Zo wordt het gelinkt aan een langere *time-to-pregnancy* en subfertiliteit.¹⁻³ Patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) krijgen drie keer zo vaak de diagnose metabool syndroom dan controles van dezelfde leeftijd.⁴ Bovendien liet een recente studie zien dat metabool syndroom vaker voorkomt in de gehele subfertiele populatie.³ Metabole verstoringen worden geassocieerd met een verminderde ovariële functie en een verminderde functie van de hypothalamus-hypofyse-as.⁵ Obesitas is bovendien gecorreleerd aan menstruele problemen, ovulatiestoornissen en onvruchtbaarheid. Bovendien verhoogt obesitas het risico op een miskraam en verlaagt het de kansen in de geassisteerde voortplanting.⁶ De meeste van deze literatuur is echter gebaseerd op onderzoek in Anglo-Amerikaanse en Midden-Oosterse populaties. Deze populaties hebben over het algemeen een hogere Body Mass Index (BMI) dan de Europese populatie.⁷ De Nederlandse populatie heeft zelfs een nog iets lager BMI dan het gemiddelde in Europa. Wel weten we dat meer dan de helft van de Europese populatie overgewicht heeft, en dat nog steeds toeneemt.^{8,9} Daarom hebben we onderzocht of subfertiele vrouwen in onze populatie vaker tekenen van metabole verstoring laten zien dan in controles.

Methode

Dit cross-sectionele, observationele onderzoek werd verricht in het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde van het Maastricht Universitair Medisch Centrum+. Alle vrouwen die werden verwezen met primaire of secundaire subfertiliteit tussen 2014 en 2016, werden gevraagd deel te nemen. Controlepatiënten waren gezonde vrouwen die een ongecompliceerde zwangerschap hadden doorgemaakt. Zij werden gerekruteerd via lokale advertenties. Alle deelnemers waren tussen de 18 en 41 jaar oud op het moment van de inclusie. 119 Patiënten en 68 controles werden geïncludeerd. Tijdens het standaard oriënterend fertiliteitsonderzoek werd tevens lengte en gewicht gemeten, evenals de middel- en heupomtrek, bloeddruk en pols. Vervolgens werd een nuchtere bloedafname gepland op cyclusdag 2-4, waarin glucose, insuline, triglyceriden, high-density lipid (HDL) cholesterol, totaal cholesterol, creatinine, glomerulaire filtratie (GFR), ureum, urinezuur, follikelstimulerend hormoon (FSH), estra-

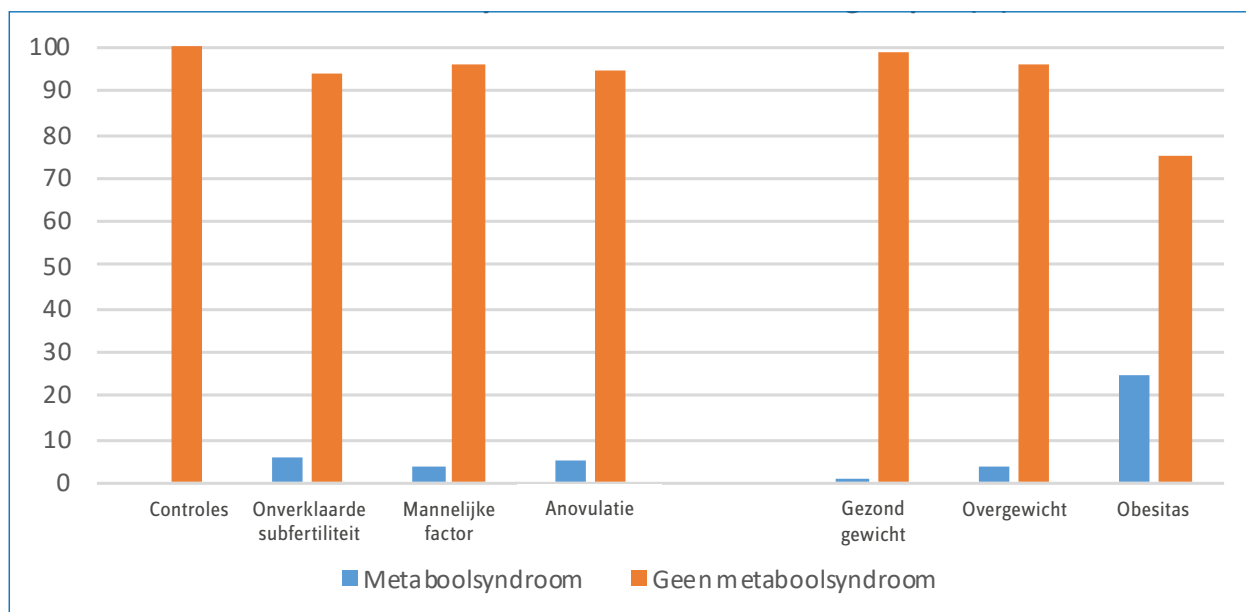
diol en anti-Müller-hormoon (AMH) werd bepaald. Tevens werd urine verzameld voor eiwit- en creatininebepaling. Het metabool syndroom werd gediagnosticeerd volgens de Adult Treatment Panel-III richtlijn.

Resultaten

Gewicht en BMI waren gelijk verdeeld tussen patiënten en controles. De meest voorkomende oorzaken van subfertiliteit waren mannelijke factor (12%), anovulatie (20%) en onverklaarde subfertiliteit (47%). In vergelijking tot de controles hadden de patiënten met een onverklaarde subfertiliteit een licht verhoogde HDL-cholesterol ($p = 0,046$). Anovulatoire patiënten hadden 2% hogere glucosewaarden ($p = 0,003$) en 133% hogere AMH-waarden ($p < 0,001$). Metabool syndroom werd gediagnosticeerd bij 6% van de patiënten met een onverklaarde subfertiliteit, bij 4% van de patiënten met een mannelijke factor bij 5% van de anovulatoire patiënten. Geen van de controlepatiënten werd gediagnosticeerd met het metabool syndroom. Vervolgens werden de patiënten met overgewicht of obesitas vergeleken met patiënten met een gezond gewicht. Deze patiënten hadden respectievelijk 16% en 37% hogere middelomtrek ($p < 0,001$), 7% en 11% hogere middel-tot-heup ratio ($p < 0,01$), 37% en 197% hogere nuchtere-insulinewaarden ($p < 0,01$), 30% en 198% hogere HOMA-IR ($p < 0,02$) en 8% en 24% hogere urinezuurwaarden ($p < 0,03$). Patiënten met obesitas hadden bovendien tekenen van dyslipidemie met 98% hogere triglyceriden ($p < 0,001$) en 24% lager HDL-cholesterol ($p < 0,01$). Ook hadden deze patiënten 181% hogere AMH-waarden ($p < 0,01$). Metabool syndroom werd gediagnosticeerd bij 1% van de patiënten met een gezond gewicht, bij 4% van de patiënten met overgewicht en bij 25% van de patiënten met obesitas.

Conclusie

Onze resultaten laten zien dat er geen verschillen zijn in metabole parameters tussen fertiele en subfertiele vrouwen. Er zijn echter veel jonge en gezonde vrouwen geïncludeerd in onze studie en er zou dus sprake kunnen zijn van selectiebias. Aangezien de BMI's in de groepen vergelijkbaar waren, kon de vergelijking tussen fertiele en subfertiele vrouwen goed worden gemaakt. We weten echter dat socio-economische en geografische factoren een belangrijke invloed

Tabel 1. Voorkomen metaboolsyndroom in verschillende groepen

hebben op de metabole gezondheid, waardoor deze bevindingen alleen van toepassing zijn op onze populatie.

Klinische betekenis

De belangrijkste betekenis van dit onderzoek voor de Nederlandse praktijk is dat bij subfertiele vrouwen met een gezond BMI geen verhoogd risico is op metabool syndroom. Dit is een andere conclusie dan de bestaande literatuur in andere populaties. We kunnen stellen dat het hebben van subfertiliteit op zich in onze populatie niet geassocieerd is met metabole verstoring, maar het hebben van overgewicht of obesitas in deze populatie laat deze associatie wel zien.

Referenties

1. Ali Z. Frequency of Metabolic Syndrome in Subfertile Female Population in Mosul. *Iraqi Journal of Medical Sciences*. 2019;17:121-5.
2. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(2):138.e1-e12.
3. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Smithers LG, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Andraweera P, et al. Metabolic syndrome and time to pregnancy: a retrospective study of nulliparous women. *Bjog*. 2019;126(7):852-62.
4. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1271-4.
5. Awlaqi A, Alkhayat K, Hammadeh ME. Metabolic Syndrome and Infertility in Women. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2016;4:89-95.
6. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5):542-51.
7. WHO. (2022). "Mean BMI." from [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-\(kg-m\)-\(crude-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-(kg-m)-(crude-estimate)).
8. Eurostat. (2022). "Overweight and obesity - BMI statistics." from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics

9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*(2016). "Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants." *The Lancet* 387: 1377-96.

Hysterosalpingografie versus hysterosalpingo-foam sonografie tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek: een kosteneffectiviteitsanalyse

drs. D. Kamphuis *arts-onderzoeker voortplantingsgeneeskunde¹*, dr. R. van Eekelen *methodoloog¹*, dr. N. van Welie *aios gynaecologie²*, dr. K. Dreyer *gynaecoloog¹*, dr. J. van Rijswijk *aios gynaecologie¹*, dr. M.H.A. van Hooff *gynaecoloog³*, dr. J.P. de Bruin *gynaecoloog¹*, dr. H.R. Verhoeve *gynaecoloog²*, dr. F. Mol *gynaecoloog¹*, prof. dr. C.B. Lambalk *gynaecoloog¹*, prof. dr. J.S. Stoker *radioloog¹*, dr. M. van Wely *methodoloog¹*, prof. dr. P.M.M. Bossuyt *epidemioloog¹*, prof. dr. B.W.J. Mol *gynaecoloog⁴*, prof. dr. V. Mijatovic *gynaecoloog¹*

¹AmsterdamUMC, Amsterdam

²OLVG, Amsterdam

³St Franciscus Gasthuis, Rotterdam, Amsterdam

⁴Monash University, Melbourne
namens de FOAM-studiegroep

Introductie

Tubopathie is één van de meest voorkomende oorzaken van subfertiliteit en komt voor bij 11% tot 30% van alle subfertiele vrouwen.¹ Het is daarom van belang om informatie te verkrijgen over de doorgankelijkheid van de tubae tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO). Twee veelgebruikte tubatesten tijdens het OFO zijn hysterosalpingografie (HSG) en hysterosalpingo-foam sonografie (HyFoSy). Tijdens HSG wordt er gebruikgemaakt van jodiumhoudend contrastvloeistof die via een katheter in de uterus wordt gebracht en gelijktijdig worden de uterus en tubae afgebeeld op röntgenbeelden. Tijdens HyFoSy wordt er een echogene schuim in de uterus gebracht en middels inwendige echografie wordt het verloop van de schuim door de tubae beoordeeld. HyFoSy is een minder belastende tubatest dan HSG: het wordt als minder pijnlijk ervaren², en vrouwen worden niet blootgesteld aan röntgenstraling en jodiumhoudend contrastvloeistof. In de FOAM-studie hebben we onderzocht of HyFoSy het HSG kan vervangen als eerstelijns tubatest tijdens het OFO. De resultaten lieten geen significant verschil zien in het aantal levendgeborenen bij een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG of HyFoSy.³ Het doel van deze studie is het vergelijken van de kosten en de effectiviteit van beide tubatesten in een kosteneffectiviteitsanalyse.

Methode

De FOAM-studie was een Nederlandse multicenter studie waarin vrouwen werden geïncludeerd met een leeftijd tussen de 18 en 41 jaar en een indicatie voor tubatesten tijdens het OFO. Alle vrouwen ondergingen beide tubatesten in een gerandomiseerde volgorde (HSG-HyFoSy of HyFoSy-HSG). De resultaten van beide testen werden met elkaar vergeleken en beoordeeld als gelijk, verschillend of inconclusief. In het geval van verschillende testresultaten werden vrouwen gerandomiseerd voor een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG of HyFoSy. Het aantal zwangerschappen binnen twaalf maanden na randomisatie leidend tot een levend geborene voor een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG of HyFoSy werden met elkaar vergeleken. Voor de kosteneffectiviteitsanalyse zijn

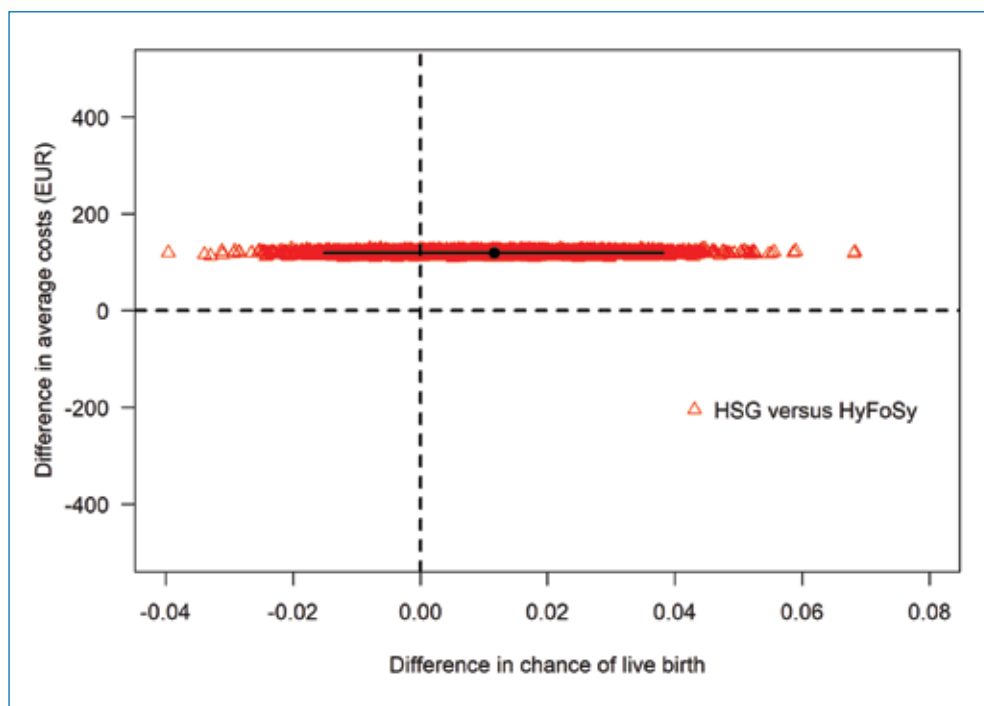
de kosten voor de tubatest (voor HSG: gebaseerd op de kostprijs van HSG als zorgactiviteit plus de gemiddelde prijs van water- en oliehoudend contrast en voor HyFoSy: gebaseerd op de kostprijs van een vaginale echo plus de kosten voor een Foam-Kit) en de kosten voor fertiliteitsbehandelingen meegenomen. Het verschil in kosten gedeeld door het verschil in de kans op een levend geborene geeft de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). De onzekerheid rondom de ICER werd bepaald door middel van 5.000 bootstraps.

Resultaten

Tussen mei 2015 en januari 2019 zijn er 1160 vrouwen geïncludeerd in de FOAM-studie, waarvan 1026 vrouwen beide tubatesten ondergingen. Een beleid gebaseerd op resultaten van HSG resulteerde in 47% levend geborenen en voor een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy was dit 46% (verschil: 1,2%, 95%CI -1,5 tot 3,4). De gemiddelde totale kosten voor tubatesten en fertiliteitsbehandelingen was €1.399 (95%CI: €1.321 tot €1.479) voor de HSG-strategie en €1.280 (95%CI: €1.201 tot €1.360) voor de HyFoSy-strategie (gemiddeld verschil: €119 (95%CI: €114 tot €125)). Dit resulteerde in een ICER van €8.822, wat betekent dat als men €8.822 extra zou besteden aan HSG dit één extra levend geborene zou opleveren. In figuur 1 zijn de incrementele kosten en effecten weergegeven in een scatterplot. Van alle puntschatters bevindt 80% zich in het bovenrechtse kwadrant waar de HSG-strategie kostbaarder en effectiever is en de overige 20% bevindt zich in het bovenlinkse kwadrant waar HSG kostbaarder, maar minder effectief is. Vervolgens hebben we de onzekerheid rondom de ICER geschat. We vonden dat een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG een kans heeft van 66% om kosteneffectief te zijn bij een bereidheid om €20.000 voor een extra levend geborene te betalen.

Discussie

Een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG leidde tot 47% levend geborenen ten opzichte van 46% voor een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy. De gemiddelde kosten waren lager voor de HyFoSy-strategie. De kosteneffectiviteits-



Figuur 1a. Kosteneffectiviteit scatterplot waarbij het verschil in kosten en de kans op een levend geboren is weergegeven voor een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG in vergelijking met een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy

analyse liet zien dat dit resulteerde in een ICER van €8.822, maar hierbij moet gezegd worden dat er onzekerheid bestaat. Als we kijken naar de overige verschillen tussen de procedures dan wordt HyFoSy als minder pijnlijk ervaren en geeft het geen blootstelling aan jodiumhoudend contrast en röntgenstralen. Daarnaast is HyFoSy uit te voeren tijdens een polikliniek bezoek tijdens het OFO, zonder afhankelijkheid van de radiologie-afdeling. Eerder onderzoek liet zien dat wanneer het HSG uitgevoerd wordt met oliehoudend contrast, dit leidt tot een verhoogde kans op een zwangerschap vergeleken met een HSG met waterhoudend contrast.⁴ In de FOAM-studie hebben vrouwen beide tubatesten ondergaan en daardoor kan er geen uitspraak worden gedaan over het fertiliteit bevorderende effect voor beide testen en het eventuele verschil. Deze vraag zal beantwoord worden in de Foil-studie, een multicenter gerandomiseerde studie waar het aantal zwangerschappen leidend tot een levend geboren na HSG met oliehoudend contrast en HyFoSy direct met elkaar wordt vergeleken. Deze studie zal dit jaar van start gaan binnen het NVOG Consortium.

Verklaring belangenverstrengeling

De FOAM-studie is uitgevoerd met een ZonMw-subsidie, waarbij de ExEm®-Foam kits beschikbaar gesteld werden door IQ Medical Ventures. KD heeft een reis- en sprekersvergoeding van Guerbet ontvangen. CBL heeft een sprekersvergoeding van Ferring ontvangen. MvW is betrokken bij Cochrane Gynaecology and Fertility Group. BMWJ rapporteert consultancy voos ObsEva, Merck en Guerbet en heeft een reis- en onderzoekersvergoeding ontvangen van Merck. VM heeft reis-, sprekers- en onderzoekersvergoeding ontvangen van Guerbet, Merck en Ferring.

Referenties

1. Anyalechi GE, Wiesenfeld HC, Kirkcaldy RD, Kissin DM, Haggerty CL, Hammond KR, et al. Tubal Factor Infertility, In Vitro Fertilization, and Racial Disparities: A Retrospective Cohort in Two US Clinics. *Sex Transm Dis.* 2021;48(10):748-53.
2. Dreyer K, Out R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;102(3):821-5.
3. van Welie N, van Rijswijk J, Dreyer K, van Hooff MHA, Bruin JP, Verhoeve HR, et al. Can hysterosalpingo-foam sonography replace hysterosalpingography as first-choice tubal patency test? A randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2022.
4. Wang R, Watson A, Johnson N, Cheung K, Fitzgerald C, Mol BWJ, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:Cd003718.

Genetische diagnostiek bij mannelijke infertiliteit: tijd voor verandering

dr. M.S. Oud *afdeling Genetica, sectie genomediagnostiek, Radboudumc, Nijmegen*

dr. D. Westra *afdeling Genetica, sectie genomediagnostiek, Radboudumc, Nijmegen*

Ongeveer een op de zeven stellen met een kinderwens krijgt te maken met onvruchtbaarheid. Bij ongeveer de helft van de koppels ligt er een oorzaak bij de man. Er zijn veel verschillende oorzaken van mannelijke infertiliteit, maar in 60-70% van de gevallen blijft de oorzaak onbekend. Op dit moment wordt bij 4-9% van alle gevallen van mannelijke infertiliteit een genetische oorzaak gevonden worden, waarbij de prevalentie van een genetische oorzaak sterk afhangt van het type onvruchtbaarheid.

Hoe werkt genetische diagnostiek bij mannelijke infertiliteit nu?

We bieden al meer dan 25 jaar genetische diagnostiek aan patiënten met ernstige oligozoospermie of azoospermie. De meest gangbare testen voor deze indicatie zijn karyotypering, azoospermia-factor (AZF) deletiescreening en/of CFTR-mutatiepanels (in het geval van CBAVD). De opbrengst van deze combinatie van testen ligt voor azoospermie op ongeveer 20-25% en voor ernstige oligozoospermie op 5-10%. Op dit moment wordt genetische diagnostiek niet routinematig aangeboden bij andere vormen van mannelijke infertiliteit, ondanks dat de opbrengst zeer hoog kan zijn zoals bij globozoospermie (80%) en multiële morfologische afwijkingen van de flagella (MMAF; >50%).

Hoe kan de genetische diagnostiek worden verbeterd?

Vernieuwing van de genetische diagnostiek voor mannelijke infertiliteit werd aan de ene kant tegengehouden door een gebrek aan kennis van genetische oorzaken en aan de andere kant door hoge kosten voor het testen van reeds bekende genetische oorzaken. Beide problemen zijn in de afgelopen jaren aangepakt door de komst van nieuwe technologieën, waaronder met name Next-Generation Sequencing (NGS), een methode om snel en kostenefficiënt DNA te lezen.

Pathogene varianten in genen met een cruciale rol in de spermatogenese kunnen onvruchtbaarheid veroorzaken. Het aantal kandidaatgenen is enorm: meer dan 15.000 genen komen tot expressie in de testis. De verwachting is dan ook dat genetische oorzaken een veel grotere rol spelen dan we nu weten en vinden met de huidige combinatie van testen. Middels exoomsequencing, een vorm van NGS waarbij gezocht wordt naar pathogene varianten in alle eiwit-coderende genen, zijn wereldwijd varianten in tientallen nieuwe genen voor mannelijke infertiliteit ontdekt. Systematisch literatuuronderzoek waarin kritisch is gekeken naar het bewijs voor betrokkenheid van een gen bij (humane) mannelijke infertiliteit, heeft laten zien dat er op dit moment 104 genen

zeker betrokken zijn en gebruikt kunnen worden voor genetische diagnostiek.¹ Dit aantal groeit maandelijks met een à twee genen.

Is het tijd voor een verandering?

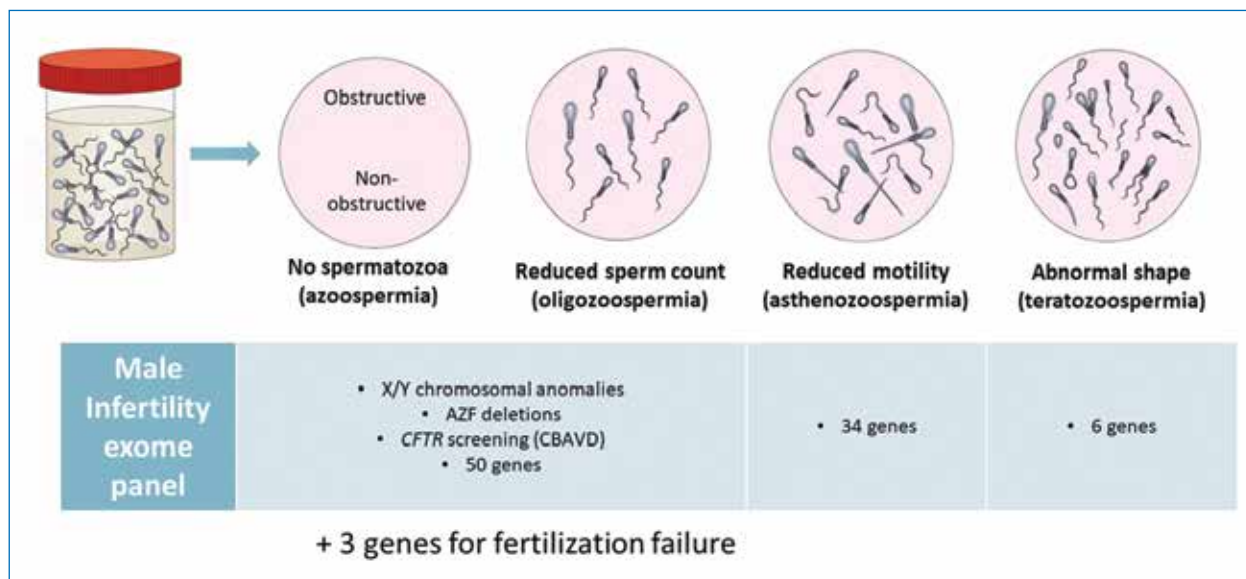
De diagnostische opbrengst van genetische testen bij mannelijke infertiliteit is 25 jaar vrijwel gelijk gebleven. Door middel van het routinematig aanbieden van een genpanel voor mannelijke infertiliteit, kan de diagnostische opbrengst eindelijk verbeterd worden. Hoe groot deze verbetering is, is sterk afhankelijk van het type onvruchtbaarheid. De grootste winst is te behalen voor de zeldzame subtypes globozoospermie en MMAF, waar op dit moment nog geen routinematige diagnostiek voor wordt aanbevolen en waar de opbrengst meer dan 50% bedraagt. Voor de vaker voorkomende subtypes azoospermie en ernstige oligozoospermie is de verwachting dat de opbrengst op dit moment met 2-10% zal groeien. Het aantal bekende genetische oorzaken voor mannelijke infertiliteit groeit op dit moment zeer snel, wat de opbrengst nog verder ten goede zal komen.

Validatiestudie exoomsequencing voor mannelijke infertiliteit

Om te testen of exoomsequencing geschikt is om de huidige combinatie van testen (gedeeltelijk) te vervangen en verder uit te breiden met een genpanel, hebben we een validatiestudie uitgevoerd (manuscript in preparation). Hierbij hebben we exoomsequencing uitgevoerd op het DNA van patiënten met (niet-)mozaïek geslachtschromosomale afwijkingen of structurele afwijkingen (n= 35), AZF-deleties (n= 16), CFTR-varianten (n= 22), of varianten in bekende onvruchtbaarheidsgenen (n= 4), alsmede >100 controles. Alle eerder gevonden afwijkingen werden correct geïdentificeerd en de studie liet zien dat deze strategie even goed of beter in staat was om afwijkingen aan te tonen dan de huidige combinatie van testen. Exoomsequencing is niet in staat om gebalanceerde translocaties te detecteren. Ongeveer 1% van de mannen met azoospermie of ernstige oligozoospermie heeft een dergelijke translocatie. Om deze reden blijft het voorlopig noodzakelijk om karyotypering uit te voeren. Deze studie heeft geleid tot een nieuwe teststrategie welke geïmplementeerd is in ons laboratorium (figuur 1).

Wat betekent dit voor de klinische praktijk?

Een genetische diagnose geeft antwoord op vragen over de oorzaak van de onvruchtbaarheid. Daarnaast weten we bij een genetische diagnose steeds meer over de kans van slagen van verschillende typen vruchtbaarheidsbehandelingen, mogelijke co-morbiditeiten bij de man en eventuele risi-



Figuur 1. Een nieuwe genetische teststrategie voor mannelijke infertiliteit.

co's voor de (reproductieve) gezondheid van een mogelijk kind. Het weten van de genetische diagnose is daarom zeer waardevol voor zowel patiënt als behandelend arts.

De Nederlandse gynaecoloog en patiënt kan profiteren van de vooruitgang in genetische diagnostiek bij mannelijke infertiliteit. Vanaf 1 maart 2023 biedt het Radboudumc een genpanel voor mannelijke infertiliteit middels exoomsequencing aan (figuur 1). Deze test wordt standaard uitgevoerd voor de indicaties azoospermie en ernstige oligozoospermie,

maar is ook geschikt voor andere vormen van mannelijke infertiliteit zoals globozoospermie en MMAF.

Referentie

- Houston B.J., Riera-Escamilla A., Wyrwoll M.J., et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update* 2021; 28; 15-29.

Drijvende factoren bij de besluitvorming over behandeling voor infertiele patiënten: een systematische review

F. von Estorff *master student geneeskunde, Amsterdam UMC*

dr. M.H. Mochtar *gynaecoloog, Center for reproductive medicine, Amsterdam UMC*

dr. V. Lehmann *senior researcher, Medical Psychology, Amsterdam UMC*

dr. M. van Wely *klinisch epidemioloog, Center for Reproductive Medicine, Amsterdam UMC*

Vruchtbaarheidsbehandelingen verschillen in effectiviteit, bijwerkingen, toediening en kosten. Dit vereist dat patiënten betrokken worden bij de behandelbeslissing. Om dit proces te verbeteren moeten we begrijpen welke aspecten van de behandelingen patiënten het belangrijkste vinden. Hierdoor kunnen klinici beter inspelen op de verwachtingen van de patiënt en de patiënt in een betere staat stellen om een persoonlijk passende beslissing te maken. Met deze systematische review willen we onderzoeken welke kenmerken patiënten met fertiliteitsproblematiek het belangrijkste vinden bij het nemen van behandelbeslissingen.

Methode

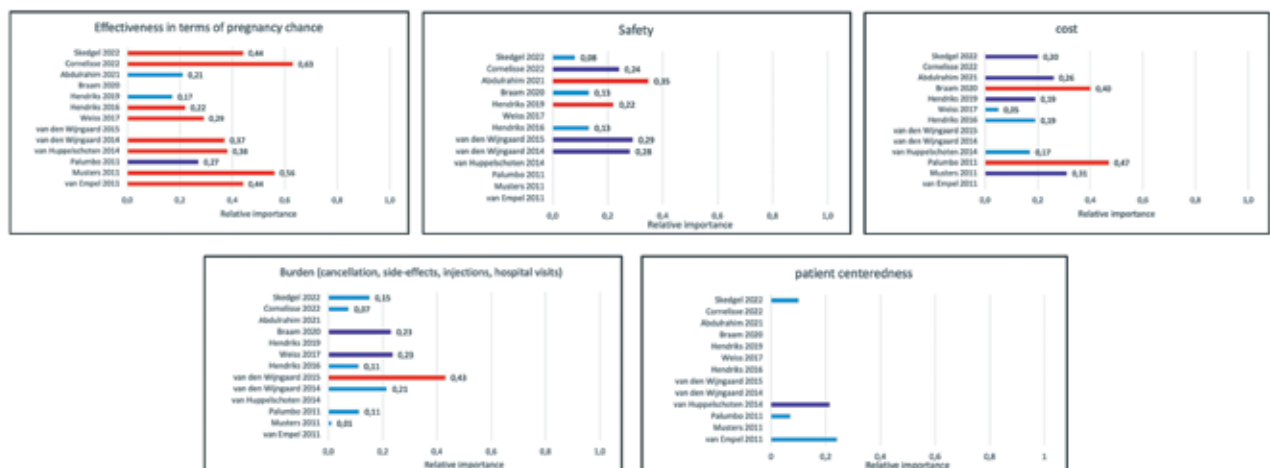
Om dit te onderzoeken werd in Embase, Pubmed en Psycinfo gezocht naar onderzoeken die vóór februari 2023 zijn gepubliceerd. Studies die discrete choice-experiments (DCE's), enquêtes, interviews of conjoint analysis (CA) over onvruchtbaarheidsbehandelingen gebruikten, werden geïnccludeerd. Studies naar behoud van vruchtbaarheid, toepassing van gonadotropine en geboorte-uitkomsten werden geëxcludeerd, evenals studies die niet twee of meer van de volgende attributen beschreven: kosten, veiligheid, belasting, effectiviteit, genetisch ouderschap en patiëntgerichtheid. Om de preferenties van patiënten te achterhalen en te kwantificeren, zijn DCE's en CA's ontwikkeld. In een DCE wordt een aantal belangrijke attributen van een bepaalde behandeling gedefinieerd. Bijvoorbeeld de kans op een zwangerschap met niveaus van 10, 20 en 30%. Om ervoor te zorgen dat de attributen relevant zijn, worden ze vaak gedefinieerd

door focusgroepen van deskundigen en een literatuuronderzoek. De vragenlijsten bevatten specifieke combinaties van attributen en niveaus. Patiënten moeten telkens kiezen aan welke van de twee scenario's ze de voorkeur geven. Om zoveel mogelijk informatie uit de vragenlijsten te halen en tegelijkertijd het aantal vragen te beperken, worden specifieke wiskundige modellen gebruikt om de vragen te creëren. Daardoor kunnen DCE's de relatieve waarde beoordelen die patiënten aan de attributen hechten. In een CA worden patiënten gevraagd om hypothetische behandelings-scenario's te rangschikken van beste naar slechtste optie. Uit elk onderzoek hebben we de absolute en relatieve belangrijkheid van behandelingsattributen geëxtraheerd. Het risico op bias werd beoordeeld met behulp van de beoordeling ontwikkeld door de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group. De attributen werden in de volgende groepen gerangschikt: effectiviteit (kans om zwanger te worden, levend geboortecijfer, tijd tot zwangerschap), veiligheid (ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), neonatale of maternale complicaties), belasting (aantal injecties, ziekenhuisbezoeken, bijwerkingen), patiëntgerichtheid (patiëntbetrokkenheid, continuïteit van artsen, informatievoorziening) en anders (attributen die niet in de groepen pasten).

Resultaten

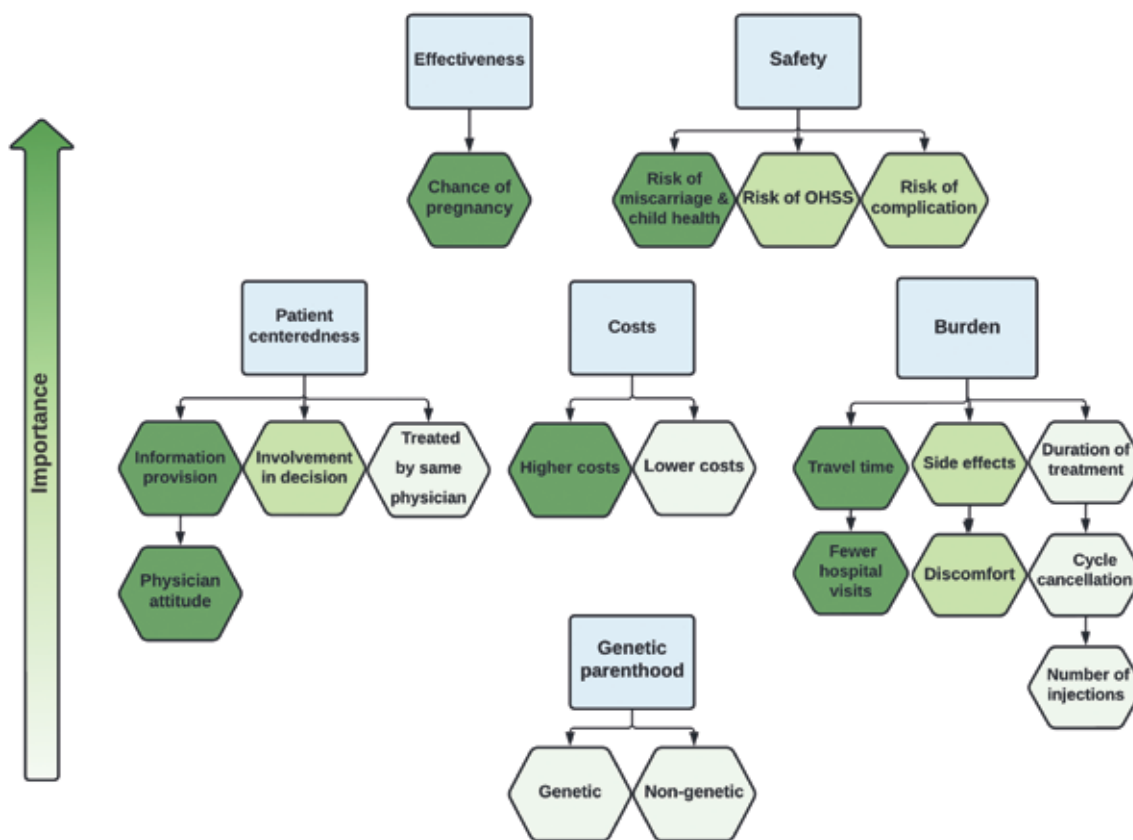
De zoekopdracht leverde 611 studies op. Twintig studies werden geïnccludeerd: twaalf DCE's, vier survey-onderzoeken, drie interview-onderzoeken en één conjoint-analyse,

Figuur 1. Relatieve belangrijkheid van effectiviteit, veiligheid, kosten, belasting en patiëntgerichtheid



Rood = belangrijkst, paars = op één na belangrijkst en blauw = rest (twee na, drie na, vier na belangrijkst etc.)

Figuur 2. Relatieve belangrijkheid van de attributen



met in totaal 12.452 patiënten. Deelnemers waren mannen en vrouwen met een onvervulde kinderwens. De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 34,1 jaar (SD: 2,0) en de meesten waren vrouw (75%). Van alle studies werd beoordeeld dat ze tenminste een matig risico op bias hadden (kritiek: zes studies, ernstig: vier studies, matig: tien studies). De besluitvorming van patiënten was grotendeels gebaseerd op effectiviteit (negen van de twaalf DCE-onderzoeken), gevolgd door veiligheid, belasting, kosten en patiëntgerichtheid. De resultaten suggereren dat vrouwen bereid zijn enige effectiviteit in te ruilen voor meer veiligheid, minder belasting en patiëntgerichtheid. Bij de evaluatie van de veiligheid werd de veiligheid van het kind belangrijker gevonden dan die van de moeder. Grotere belasting (cancellen van de cyclus, aantal injecties, aantal ziekenhuisbezoeken, tijd) werd door vrouwen eerder geaccepteerd in ruil voor hogere effectiviteit, meer veiligheid of lagere kosten. Niet-genetisch ouderschap had geen invloed op de besluitvorming. Met betrekking tot patiëntgerichtheid werden informatievoorziening en houding van de arts als het belangrijkste gezien, gevolgd door betrokkenheid bij besluitvorming en continuïteit van de behandeling door dezelfde zorgverlener.

Discussie

De belangrijkste beperking van dit overzicht is de heterogeniteit aan vragenlijsten en de gebruikte methodologie. De studies varieerden in het aantal attributen, de soorten attributen en de attribuutniveaus. De variatie in populaties is een

sterkte van het onderzoek, zeker gezien de overeenstemming in de richting en de omvang van de preferenties. Deze gevonden overlap suggereert dat onderzoeken naar voorkeuren van patiënten op het gebied van onvruchtbaarheid mogelijk generaliseerbaar zijn over verschillende populaties.

Betekenis voor de klinische praktijk

De resultaten van dit onderzoek kunnen worden gebruikt in toekomstige preferentie-onderzoeken. In de klinische praktijk kunnen de resultaten van dit onderzoek zorgverleners helpen patiënten te begeleiden en een meer patiëntgerichte benadering te bieden door te anticiperen op de belangen van de patiënten en overzichtelijke informatie over te geven over belangrijke aspecten van de behandeling.

PROFILE-studie naar gebruik, effectiviteit en veiligheid van follitropine delta in de klinische praktijk

prof. dr. C. Blockeel¹, prof.dr. G. Griesinger², prof.dr. R. Rago³, dr. S. Rivière⁴, dr. P. Larsson⁵, dr. Y.L. Yip Sonderegger⁴, prof.dr. J.S.E. Laven⁶

¹Universitair Ziekenhuis Brussel, Centre for Reproductive Medicine, Brussels, Belgium

²University Hospital of Schleswig-Holstein, Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Luebeck, Germany

³Sandro Pertini Hospital, Physiopathology of Reproduction and Andrology Unit, Rome, Italy

⁴Ferring Pharmaceuticals, Ferring International Center SA, Saint-Prex, Switzerland

⁵Ferring Pharmaceuticals, Global Clinical Development, Copenhagen, Denmark

⁶University Medical Center, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Rotterdam, The Netherlands
namens de PROFILE-onderzoekers

Follitropine delta (FE 999049, REKOVELLE®, Ferring Pharmaceuticals, Switzerland) is het eerste recombinant follikelstimulerend hormoon (rFSH) gewonnen uit een humane cellijn. Een geïndividualiseerd doseringsalgoritme was ontwikkeld om het risico op extreme ovariële hypo- en hyperrespons te verminderen in vergelijking met een conventioneel behandelingsregime.¹ De effectiviteit en veiligheid van follitropine delta was aangetoond in gerandomiseerde, actief gecontroleerde onderzoeken in vergelijking met een standaard dagelijkse startdosis van 150 IE rFSH.²⁻⁴

Doelstelling

Om het gebruik in de dagelijkse klinische praktijk te onderzoeken van de algoritmische dosering van follitropine delta, de effectiviteit en de veiligheid bij vrouwen die hun eerste in-vitro fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) procedure ondergaan.

Methode

Dit was een prospectieve, niet-interventionele, open-label, post-autorisatie studie uitgevoerd tussen maart 2018 en oktober 2020. In totaal werden 1258 vrouwen gescreend, 1013 voldeden aan de inclusie-/exclusiecriteria en 944 startten hun eerste ovariële stimulatiecyclus. Geen enkele studiemedicatie werd terugbetaald of verstrekt door de studiesponsor. Alle IVF/ICSI-behandelprotocollen werden uitgevoerd volgens de gebruikelijke klinische praktijken, inclusief de voorschrijfmethode voor follitropine delta en het uitvoeren van verse/ingevroren transfers. Deelnemers werden opgevolgd tot maximaal drie stimulatiecycli.

Voor vrouwen met een anti-Mülleriaans-hormoon (AMH) <15 pmol/l is de goedgekeurde dagelijkse dosis van follitropine delta 12 µg, ongeacht hun lichaamsgewicht, en voor vrouwen met AMH ≥15 pmol/l, neemt de dagelijkse dosis af van 0,19 tot 0,10 µg/kg bij een stijgende AMH-concentratie tot AMH ≥40 pmol/l.⁵

Alle deelnemers waren ≥18 jaar oud, naïef voor IVF/ICSI-behandeling en de beslissing om follitropine delta te gebruiken voor de stimulatie was genomen voor de inclusie. De voornaamste exclusiecriteria waren: contra-indicatie voor het gebruik van follitropine delta, eerdere ovariële stimulatiecycli en stimulatie in het kader van eiceldonatie of fertiliteitspreservatie.

Het primaire eindpunt was het behandelingspatroon van follitropine delta, inclusief het gebruik van het doseringsalgoritme, de dosering van follitropine delta en andere behandelingen tijdens de stimulatie. Belangrijke secundaire eindpunten waren ovariële respons, zwangerschap na de eerste stimulatiecyclus, en bijwerkingen van geneesmiddelen (ADR's) voor maximaal drie cycli.

Resultaten

Een eerste stimulatiecyclus met follitropine delta werd geïnitieerd bij 944 deelnemers, geïncludeerd in 34 centra in 10 landen. Het grootste aantal deelnemers werd geïncludeerd in België (37,3%), gevolgd door Nederland (14,5%), Duitsland (14,2%) en Italië (7,6%). De gemiddelde demografische gegevens waren: leeftijd, 33,5 ± 4,7 jaar; lichaamsgewicht, 67,1 ± 13,6 kg; AMH, 20,3 ± 16,1 pmol/l (2,84 ± 2,25 ng/ml). De studie werd door de sponsor vervroegd beëindigd wegens de COVID-19-pandemie gezien vele fertiliteitscentra sloten of een verminderde activiteit aanboden. Niettemin was een voldoende aantal patiënten geïncludeerd voor de analyse van het primaire eindpunt.

Het doseringsalgoritme werd gebruikt om de dagelijkse dosis follitropine delta te berekenen voor 893/944 vrouwen (94,5%), maar voor sommige deelnemers werd de dosis aangepast. Het gemiddelde verschil tussen de berekende en de voorgeschreven dosis was klein (0,2 ± 1,40 µg). Er waren drie soorten dosisafwijkingen: (1) algoritmische dosisafwijking in 165/944 deelnemers (17,5%); (2) dosisaanpassingen gedurende de stimulatie voor 57/944 deelnemers (6,0%); (3) follitropine delta was voorgeschreven in combinatie met een ander FSH voor 33/944 vrouwen (3,5%). Een totaal van 822/944 deelnemers (87%) kregen een dosis follitropine delta ± 0,33 µg (één click van de injectiepen) van de door het algoritme aanbevolen dosis. De gemiddelde dagelijkse startdosis van follitropine delta was 10,4 ± 2,72 µg en de gemiddelde totale dosis was 104 µg. Een totaal van 848/944 vrouwen (89,8%) kregen een GnRH-antagonistprotocol en 96/944 (10,2%) een GnRH-agonistprotocol.

Effectiviteitseindpunten worden getoond in tabel 1, inclusief het gemiddelde aantal eicellen en zwangerschapseindpunten. Een doorgaande zwangerschap op 10-11 weken werd gerapporteerd voor 255/944 deelnemers (27,0% per geïnitieerde cyclus en 43,1% per verse transfer). Het percentage

Tabel 1. Follitropine delta effectiviteitseindpunten voor cyclus 1

Ovariële respons: gemiddeld aantal gewonnen eicellen per baseline AMH-subgroep	n= 944
Baseline AMH <7 pmol/l (n= 166)	4,9
Baseline AMH 7 to <15 pmol/l (n= 259)	8,9
Baseline AMH 15 to ≤35 pmol/l (n= 375)	12,4
Baseline AMH >35 pmol/l (n= 144)	12,2
Zwangerschapseindpunten	n= 944
Patiënten met verse transfer, n (%)	592 (62,7)
Doorgaande zwangerschap, n (%)	255 (27,0)
Doorgaande zwangerschap, resultaat in afwachting,* n (%)	7 (0,7)
Zwangerschapspercentage per transfer (%)	43,1%
Implantatiegraad† (%)	33%
Patiënten met verse en/of ingevroren transfer, n (%)	775 (82,1)
Doorgaande zwangerschap, n (%)	344 (36,4)
Doorgaande zwangerschap, resultaat in afwachting,* n (%)	11 (1,2)
Zwangerschapspercentage per transfer (%)	44,4%

* Deelnemers met aanstaande zwangerschappen hadden een positieve β -hCG-test en een positieve klinische/vitale zwangerschap bij 5-6 weken, maar waren niet ver genoeg in hun zwangerschap ten tijde van de beëindiging van het onderzoek om als een doorgaande zwangerschap te worden beschouwd

† Gedefinieerd als het aantal levensvatbare foetussen 10-11 weken na transfer gedeeld door het aantal teruggeplaatste embryo's/blastocysten. AMH: anti-Mülleriaans hormoon; hCG: humaan choriongonadotrofine.

gecumuleerde doorgaande zwangerschappen na een verse en/of ingevroren transfer was 36,4% (344/944).

Voor de analyse van het veiligheidsprofiel ondergingen 944 vrouwen in totaal 1130 stimulatiecycli. Vier vrouwen stopten de behandeling met follitropine delta vanwege bijwerkingen. Ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) was de meest gerapporteerde bijwerking (n= 37 [3,9%]), die gemiddeld 9 dagen duurde. Alle vrouwen met OHSS herstelden zonder gevolgen. De meeste gevallen van OHSS waren van milde of matige intensiteit (n= 30 [3,2%]).

Klinische interpretatie

Deze grote, prospectieve, real-world studie bevestigt de effectiviteit en het veiligheidsprofiel van follitropine delta, die reeds eerder werden aangetoond in gerandomiseerde studies.²⁻⁴ Het real-life gebruik van de geïndividualiseerde dosering van follitropine delta is effectief: bij 702/944 (74,4%) van de patiënten werden 4 tot 19 eicellen gewonnen in hun eerste stimulatiecycli en het percentage doorgaande zwangerschappen was vergelijkbaar met, of hoger dan de percentages in de gerandomiseerde onderzoeken met follitropine delta.^{2-4,6} Niettemin was de inclusie niet evenwichtig verdeeld over de verschillende landen, wat betekent dat er een bias kan zijn in de richting van de behandelprotocollen die worden gebruikt in landen met de meeste inclusies. Wat betreft het veiligheidsprofiel van follitropine delta in real-life zijn zeer weinig deelnemers de behandeling tijdens de stimulatie gestopt en was de OHSS-incidentie binnen het verwachte bereik voor een brede groep vrouwen die hun eerste stimulatiecycli ondergingen. In vergelijking met het ESTHER-1-onderzoek kreeg een vergelijkbaar percentage deelnemers te maken met OHSS (ongeacht de graad) in PROFILE (3,9% in PROFILE en 3,5% in de eerste cyclus van ESTHER-1).² Onlangs zijn meer gedetailleerde resultaten van het PROFILE-onderzoek gepubliceerd.⁷

Verklaring belangenverstrengeling

Het studieprotocol was ontwikkeld en operationeel overzicht van de studie werd uitgevoerd door Ferring Pharmaceuticals. Ondersteuning voor medisch schrijven werd verstrekt door Celia J Parkyn, PhD en gefinancierd door Ferring Pharmaceuticals, Kastrup, Denmark.

Referenties

- Arce JC, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1633-1640 e1635.
- Andersen AN, Nelson SM, Fauser BC, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107(2):387-396 e384.
- Ishihara O, Arce JC, Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):909-918.
- Qiao J, Zhang Y, Liang X, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod*. 2021;36(9):2452-2462.
- Rekovele® Summary of Product Characteristics. Date of publication 2016. Approved on 18 March and made available on the EMA website 18 May 2021. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003994/WC500220238.pdf Accessed December 2022.
- Fernandez Sanchez M, Visnova H, Larsson P, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1161-1174.
- Blockeel C, Griesinger G, Rago R, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:992677.

One & Done-aanpak: leidt een hogere startdoserings gonadotrofine tot meerdere levendgeborenen uit één IVF/ICSI?

drs. N.E. Schouten *fertiliteitsarts en arts-onderzoeker, UMC Utrecht*

prof. dr. B. W. Mol *gynaecoloog en hoogleraar reproductieve endocrinologie, Monash University*

prof. dr. Ir. M.J.C. Eijkemans *hoogleraar statistiek, Julius Centrum UMC Utrecht*

prof. dr. F.J.M. Broekmans *gynaecoloog en hoogleraar reproductieve endocrinologie, UMC Utrecht*

In verschillende studies is onderzocht of het individualiseren van de gonadotrofine startdoserings bij IVF/ICSI-behandelingen een gunstige invloed heeft op de behandeling.^{1,2,3,4} Denk hierbij aan het verhogen van de kans op zwangerschap en het minimaliseren van de risico's ten gevolge van ovariële hyperstimulatie, zoals het ovariëel hyperstimulatiesyndroom (OHSS). De grootste Nederlandse studie op dit gebied is de OPTIMIST-studie.^{1,2} In deze studie werden vrouwen ingedeeld in groepen met een voorspelde lage, normale of hoge ovariële respons. Vervolgens werden zij gerandomiseerd voor een standaard of een geïndividualiseerde gonadotrofine startdoserings. Er werd geen verschil in het aantal levendgeborenen tussen een standaard of een geïndividualiseerde gonadotrofine startdoserings gevonden. Wel verminderde een lagere startdoserings de kans op risico's door ovariële hyperstimulatie in de groep met verwachte hoge ovariële respons. Naar aanleiding van deze resultaten ontstond de vraag of de groep vrouwen met een hogere dosering wellicht meer ingevroren embryo's zou hebben na de geboorte van hun kind, wat zou kunnen resulteren in meerdere levendgeborenen uit één behandeling: de One & Done-aanpak.^{5,6}

Onderzoeksvraag

Resulteert een hogere gonadotropine startdoserings bij vrouwen met een voorspelde lage of hoge ovariële respons tot meerdere levendgeborenen uit één IVF/ICSI-behandeling?

Materiaal & methode

Vrouwen met een lage antrale follikel telling (AFC) kwamen na randomisatie in een standaard (150 IE) of hogere (225/450 IE) gonadotrofine startdoseringsgroep. Vrouwen met een hoge AFC in een standaard (150 IE) of lagere (100 IE) startdoseringsgroep. 527/1028 vrouwen hadden minimaal één levendgeborene. Ten tijde van de ESHRE ontbraken data van 23/527 vrouwen, waardoor de analyses gebaseerd zijn op 504 vrouwen. Multiple imputatie werd gebruikt voor de ontbrekende data. Odds ratio's (OR's) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) werden berekend.

Resultaten

340/504 Vrouwen hadden resterende ingevroren embryo's. Voor de vrouwen met een voorspelde hoge ovariële respons werd een verdubbeling van ten minste twee levendgebore-

nen uit één stimulatiedosering gezien: 21,5% in de 150 IE-doseringsgroep versus 10,8% in de 100 IE-doseringsgroep, OR 2,27 (95% BI van 1,19-4,31). Bij vrouwen met een voorspelde lage ovariële respons lieten de resultaten geen verschil zien, namelijk 7,1% kans op een tweede levendgeborene in de 225/450 IE-groep versus 6,2% in de 150 IE-groep (OR 1,04, 95% BI 0,31-3,46).

Op het moment van dataverzameling waren 149 vrouwen niet teruggekomen voor hun resterende ingevroren embryo's. Als deze groep buiten beschouwing wordt gelaten, blijven de resultaten hetzelfde: 30,1% versus 15,0% kans op een tweede levendgeborene in de 150 IE- versus 100 IE-groep (OR 2,43, 95% BI 1,25-4,74) en 11,8% versus 9,0% in de 225/450 IE- versus de 150 IE-groep (OR 1,60, 95% BI 0,43-5,98).

Van 19/23 vrouwen met ontbrekende data is deze alsnog verkregen. Ook wordt er nu gekeken naar het totaal aantal vrouwen die gerandomiseerd zijn in de OPTIMIST-studie, in plaats van alleen naar de vrouwen die zwanger werden. Secundaire analyses tonen aan dat de risico's ten gevolge van de ovariële hyperstimulatie tweemaal zo vaak voorkomt in de 150 IE-groep ten opzichte van de 100 IE-groep (OR 2,58 met 95% BI 1,57-4,24). De overige conclusies blijven exact hetzelfde.

Conclusie en discussie

Een hogere gonadotrofine startdoserings bij vrouwen met een voorspelde hoge ovariële respons, verdubbelt de incidentie van meerdere levendgeborenen uit één IVF/ICSI-behandeling.

De conclusie moet afgewogen worden tegen de risico's van een hogere gonadotrofine startdoserings. Uit de secundaire analyses blijkt dat vrouwen met een verwachte hoge ovariële respons tweemaal zo vaak risico's ten gevolge van ovariële hyperstimulatie hebben bij 150 IE ten opzichte van een lagere dosering. Het is relevant om te onderzoeken of de lager gedoseerde groep bij het opstarten van een nieuwe cyclus alsnog een tweede levendgeborene krijgt. In dat geval blijven de risico's van de behandeling laag en wordt de gewenste gezinsuitbreiding behaald, met als kanttekening dat vrouwen een extra stimulatie ondergaan. Daarnaast zijn er vrouwen niet teruggekomen om hun ingevroren embryo's te gebruiken. Vervolgstudies zouden duidelijk kunnen maken of deze groep in de toekomst terugkeert of wat de reden van beëindiging van de behandeling was.

Betekenis voor de klinische praktijk

Voor het eerst is het effect van een lagere versus hogere gonadotropine startdoseringsstrategie op het totaal aantal levendgeborenen uit één IVF/ICSI-behandeling in een gerandomiseerde setting onderzocht. De huidige resultaten uit de OPTIMIST-studie benadrukken het belang van onderzoek om het One and Done-principe te bevestigen en daarmee de clinicus en de patiënt te informeren ten aanzien van de gewenste doseringsstrategie. De keuze van de dosering kan dan bepaald worden aan de hand van (1) de kans op één levendgeborene, (2) de kans op complicaties en belasting ten gevolge van ovariële stimulatie met een hyperresponsie en (3) de kans op tenminste twee levendgeborenen uit dezelfde stimulatiecycclus.

Referenties

1. Tilborg, T.C., van, Torrance, H.L., Oudshoorn, et al., 2017. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: the predicted poor responder. *Human Reproduction*, 32(12), 2496-2505.
2. Oudshoorn, S.C., Van Tilborg, T.C., Eijkemans, et al., 2017. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Human Reproduction*, 32(12), 2506-2514.
3. Lensen, S.F., Wilkinson, J., Leijdekkers, J.A., et al., 2018. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
4. Janse, F., Eijkemans, M., & Fauser, B., 2021. O-114 Improved safety and efficiency of individualised versus conventional gonadotropin dosing for ovarian stimulation in IVF/ICSI: an individual patient meta-analysis (IPD-MA). *Human Reproduction*, 36(Supplement_1), deab126-023.
5. Vaughan, D.A., Leung, A., Resetkova, N., et al., 2017. How many oocytes are optimal to achieve multiple live births with one stimulation cycle? The one-and-done approach. *Fertility and sterility*, 107(2), 397-404.
6. Schouten, N., Vaan, A., de, Eijkemans, M., & Broekmans, F., 2022. O-010 The One-and-Done Approach: does higher dosing of gonadotropins in predicted high and low responders increase the incidence of multiple live births from one ART-stimulation cycle?. *Human Reproduction*, 37(Supplement_1), deac104-010.

Invloed van hormonale stimulatie tijdens IVF/ICSI-behandeling op uteriene peristaltiek geanalyseerd met echoscopische speckle tracking

A. de Boer¹, drs. C.O. Rees¹, dr. C. Blank^{1,5}, drs. Y. Huang², B. Wessels², drs. L. Wagenaar¹, prof.dr. H. van Vliet^{1,5}, dr. A.G. Huppelschoten¹, dr. B. Zizolfi³, drs. V. Foreste³, prof.dr. A. di Spiezio Sardo³, drs. N. Christoforidis⁴, prof.dr. M. Mischì², prof.dr. B.C. Schoot^{1,5}

¹ Gynaecology and Obstetrics, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Electrical Engineering, Technische Universiteit Eindhoven

³ Department of Public Health- School of Medicine, University of Naples Federico II, Napels, Italië

⁴ Embryolab Fertility Clinic, Thessaloniki, Griekenland

⁵ Gynaecology and Obstetrics, Universitair Ziekenhuis Gent, België

Doel

In dit onderzoek worden de uteriene contracties tijdens IVF/ICSI-behandeling met hormonen vergeleken met uteriene contracties van vrouwen in de natuurlijke cyclus. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een nieuwe gevalideerde geautomatiseerde kwantitatieve echoscopische speckle tracking analysemethode, die objectief de uteriene contractie-activiteit analyseert.

Introductie

Uteriene peristaltiek bestaat uit ritmische golfbewegingen van de subendometriale spierlaag van de uterus.¹ Deze golfbewegingen, verder contracties genoemd, veranderen gedurende de menstruatiecyclus van frequentie, richting, amplitude en coördinatie. Verschillende methoden kunnen gebruikt worden om deze contracties te visualiseren.² In voorgaande talloze onderzoeken werd uteriene peristaltiek bestudeerd met visuele inspectie van de uteriene contracties. De methode was omslachtig en kwam in onbruik.³ Onlangs is een nieuwe geautomatiseerde kwantitatieve echoscopische methode gevalideerd om uteriene peristaltiek objectief te analyseren met behulp van speckle tracking. Naast een objectief inzicht in de frequentie van de uteriene contracties is nu ook informatie over richting, amplitude en coördinatie van de contracties beschikbaar.⁴ Eerder is vastgesteld dat uteriene peristaltiek een onderschatte rol speelt in fertiliteit, vooral tijdens de embryo-transport en latere implantatie in de uterus.^{5,6} Door exogene hormonen in het kader van een fertiliteitstraject zijn hormoonspiegels veel hoger dan in een normale cyclus.⁷ De vraag is welk effect deze hormonen op uteriene niveau hebben.

Opzet

Tussen 2014 en 2022 is een internationaal multicenter prospectief observationele studie uitgevoerd bij drie deelnemende centra: het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, het Embryolab Fertility Centre in Thessaloniki, Griekenland en de universiteit van Napels, Federico II, Italië.

Methode

Premenopauzale vrouwen met een natuurlijke regelmatige menstruatiecyclus of vrouwen deelnemend aan een IVF/ICSI-behandeling werden geïncludeerd. Vrouwen met hormonale

anticonceptie of een bekende uteriene abnormaliteit werden uitgesloten van deelname. De echo-opnamen werden gecontroleerd op uteriene abnormaliteiten door twee experts aan de hand van onder andere de MUSA-criteria. Als er echografisch een vermoeden was van uteriene abnormaliteiten werd de patiënt geëxcludeerd.

Elke participant onderging een transvaginale echo van 2 à 4 minuten van de uterus in het mid-sagittale vlak. De IVF/ICSI-patiënten ondergingen de transvaginale echo één uur voor de eicelpunctie en de controle-patiënten ondergingen de transvaginale echo in de periovulatoire fase van de natuurlijke menstruatiecyclus (cyclustag 9 tot 14). Frequentie, richting, amplitude en coördinatie, de karakteristieken van de uteriene contracties werden verkregen uit de echo-opnamen met een geautomatiseerde kwantitatieve methode die de uteriene rek in longitudinale richting objectief analyseert met speckle tracking.

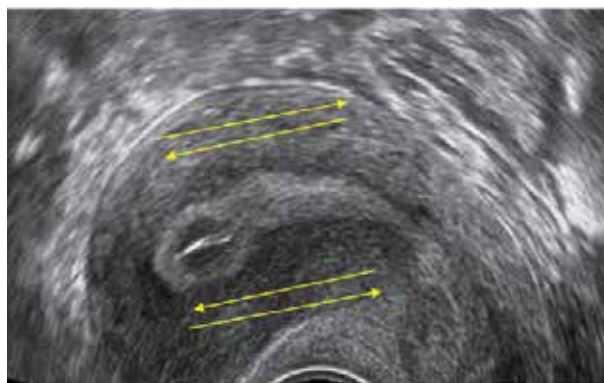
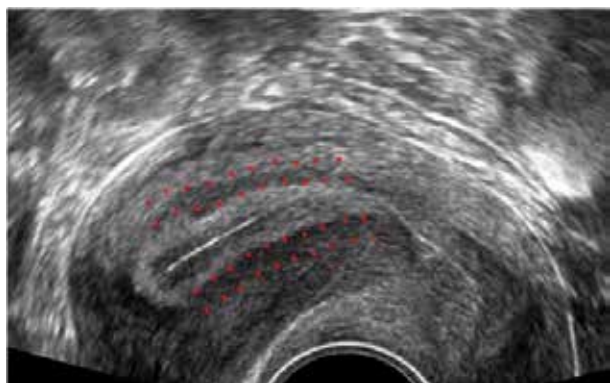
Resultaten

23 IVF/ICSI-patiënten werden geïncludeerd ongeacht het aantal behandelcycli en het stimulatieprotocol. 30 Gezonde vrouwen dienden als de controlegroep. Alle geïncludeerde vrouwen hadden een normale uterus op de transvaginale echo. De patiëntkarakteristieken (onder andere leeftijd, BMI en pariteit) van de IVF/ICSI-patiënten en controles vertoonden geen statistisch significante verschillen. Beide groepen bestonden voornamelijk uit nullipara. Bij IVF/ICSI-patiënten was de contractie amplitude statistisch significant hoger dan de amplitude in de controlegroep (0,053 versus 0,040, $p < 0,001$). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in contractiefrequentie, richting en coördinatie ($p > 0,05$). Indicaties voor IVF/ICSI-behandeling, behandelprotocollen en het aantal geproduceerde follikels hadden geen statistisch significante invloed op de karakteristieken van de uteriene contracties ($p > 0,05$).

Conclusie

Met uitzondering van een duidelijk hogere contractie-amplitude in de IVF/ICSI-groep bleken karakteristieken van uteriene peristaltiek bij periovulatoire vrouwen met een gezonde uterus gelijk met die van IVF/ICSI-patiënten ten tijde van follikelpunctie. Dit suggereert dat een uterus zich op een vergelijk-

Figuur 1.



De plaatsing van markers voor speckle tracking (links) en weergave van uteriene peristaltiek in longitudinale richting (rechts).

bare manier gedraagt tijdens IVF/ICSI-behandeling als tijdens de natuurlijke cyclus, ongeacht de hormonale stimulatie. De aanwezigheid van abnormale uteriene peristaltiek bij IVF/ICSI-patiënten kan dus mogelijk een indicatie zijn van onderliggende uteriene pathologie en hierdoor de kans op embryo-implantatie en zwangerschap verminderen. De verhoogde contractie-amplitude bij IVF/ICSI-patiënten kan met de huidige bekende informatie nog niet verklaard worden.

Betekenis voor de klinische praktijk

Meer kennis over uteriene contracties en fertiliteit kan onderzoek van de uteriene peristaltiek een indicatie geven over de succeskans van IVF/ICSI. Deze uteriene contracties zijn vergelijkbaar in de hormonaal gestimuleerde en niet gestimuleerde situatie. Recent hebben meerdere studies uit onze groep, gebruikmakend van deze methode, laten zien dat afwijkende uteriene peristaltiek de kans op zwangerschap bij IVF/ICSI-patiënten vermindert. Als toekomstige studies het verband tussen normale uteriene peristaltiek en een succesvolle zwangerschap kunnen aantonen door het uitsluiten van afwijkend uterien gedrag tijdens en voor IVF/ICSI-behandeling kan dit van waarde zijn. Afwijkende uteriene peristaltiek kan de uiting zijn van onderliggend (nog) niet herkend uterien lijden. Uteriene peristaltiek kan dus een nieuwe prognostische, therapeutische of diagnostische target vormen. De gebruikte analysemethode is gevalideerd in een normale cyclus en vergeleken met historische studie-uitkomsten. De relatie tussen afwijkende uteriene dynamiek en verlaagde zwangerschapskans bij onderzochte IVF/ICSI-patiënten bleek recent een sterk voorspellende waarde te hebben. Onze onderzoeksgroep zal zich focussen op het verder ontwikkelen van deze methode bij verschillende patiëntengroepen, zodat het in de toekomst in klinische setting gebruikt kan worden.

Referenties

1. Oki T, Douchi T, Maruta K, Nakamura S, Nagata Y. Changes in endometrial wave-like movements in accordance with the phases of menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2021 Jan 20];28(3):176-81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1341-8076.2002.00026.x>
2. Kuijsters NPM, Methorst WG, Kortenhorst MSQ, Rabotti C, Mischi M, Schoot BC. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and

future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul 1;35(1):50-71.

3. Kuijsters NPM, Sarmali F, Rabotti C, Huang Y, Mischi M, Schoot BC. Visual inspection of transvaginal ultrasound videos to characterize uterine peristalsis: an inter-observer agreement study. *J Ultrasound*. 2020;
4. Sarmali F, Kuijsters NPM, Huang Y, Blank C, Rabotti C, Schoot BC, et al. Dedicated Ultrasound Speckle Tracking for Quantitative Analysis of Uterine Motion Outside Pregnancy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Jan 22];66(3):581-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872213/>
5. Zhang Y, Qian J, Zaltzhendler O, Bshara M, Jaffa AJ, Grisaru D, et al. Analysis of in vivo uterine peristalsis in the non-pregnant female mouse. *Interface Focus* [Internet]. 2019 Aug 6 [cited 2021 Jan 7];9(4):20180082. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsfs.2018.0082>
6. Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Biomed Online* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 31];18:S57-62. Available from: www.rbmonline.com/Article/3811
7. Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril*. 2010 Jan 15;93(2):442-6.

Hoe worden primordiale follikels gevormd?

drs. S.M. Czukiewska¹, drs. X. Fan¹, ing. A.A. Mulder², T. van der Helm¹, S. Hillenius¹, dr. L.E. van der Meeren³, prof. dr. R. Matorras⁴, C. Eguizabal⁵, dr. R.I. Koning², prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes^{1,6}

¹ Department of Anatomy and Embryology, LUMC, Leiden

² Electron Microscopy Facility, Department of Cell and Chemical Biology, LUMC, Leiden

³ Department of Pathology, LUMC, Leiden

⁴ IVIRMA, IVI; Human Reproduction Unit, Cruces University Hospital; Department of Obstetrics and Gynecology, Basque Country University; Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Bilbao, Spain

⁵ Cell Therapy, Stem Cells and Tissues Group, Basque Centre for Blood Transfusion and Human Tissues; Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Spain

⁶ Department for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Gent, België

Introductie

Oöcyten en zaadcellen zijn een groep cellen die gespecialiseerd zijn in het doorgeven van (epi)genetische informatie aan toekomstige generaties. Zowel oöcyten als sperma zijn afhankelijk van fysieke en chemische ondersteuning van somatische cellen, met name granulosa cellen, voor hun overleving en juiste differentiatie. Bij muizen wordt de ontwikkeling van vrouwelijke foetale kiemcellen (FGC's) gesynchroniseerd als gevolg van de vorming van cysten (syncytia), waar zuster-FGC's verbonden blijven via intercellulaire bruggen.^{1,2} In FGC's in het diploteenstadium wordt de cysteafbraak geïnitieerd, wat vervolgens leidt tot individualisatie van oöcyten en de vorming van de primordiale follikel (PF), die bestaan uit een enkele oöcyt omgeven door een laag granulosa cellen.³ Menselijke FGC's ontwikkelen zich daarentegen asynchroon met verschillende moleculaire kenmerken in elk stadium.^{4,5} In het tweede trimester zijn mitotische hFGC's gelokaliseerd onder het ovariële oppervlakte epitheel. RA-responsieve en meiotische hFGC's bevinden zich binnen ovarian cords, terwijl oöcyt (DDX4+, TP63+) zich buiten het stroma in het meest binnenste deel van de ovaria bevinden.⁶⁻⁹ Hoewel recent een combinatie van single-cell en spatial transcriptomics data van menselijke ovaria uit het eerste en tweede trimester zijn verschenen, is er nog steeds beperkte kennis over wanneer in het tweede trimester de interacties tussen hFGC's en de somatische niche resulteren in hun overgang van de ovarian cords naar bonafide PF's.

Methode

We analyseerden de distributie van hFGC's en hun interacties met (pre)granulosa cellen (pre-GC's) in foetale ovaria tussen 12 en 40 weken van ontwikkeling en twee jaar oude ovaria (in totaal n = 21) met behulp van transmissie-elektronmicroscopie (TEM) en 2D- en 3D-confocale imaging. Daarnaast hebben wij online beschikbare single-cell RNA seq-datasets van tweede trimester foetale ovaria geanalyseerd.

Resultaten

We hebben ontdekt dat hFGC's meerkernige syncytia (2-4 kernen) kunnen vormen die in sommige gevallen verbonden zijn via intercellulaire bruggen. Hoewel niet alle kernen in hFGC syncytia synchroon waren met betrekking tot het mei-

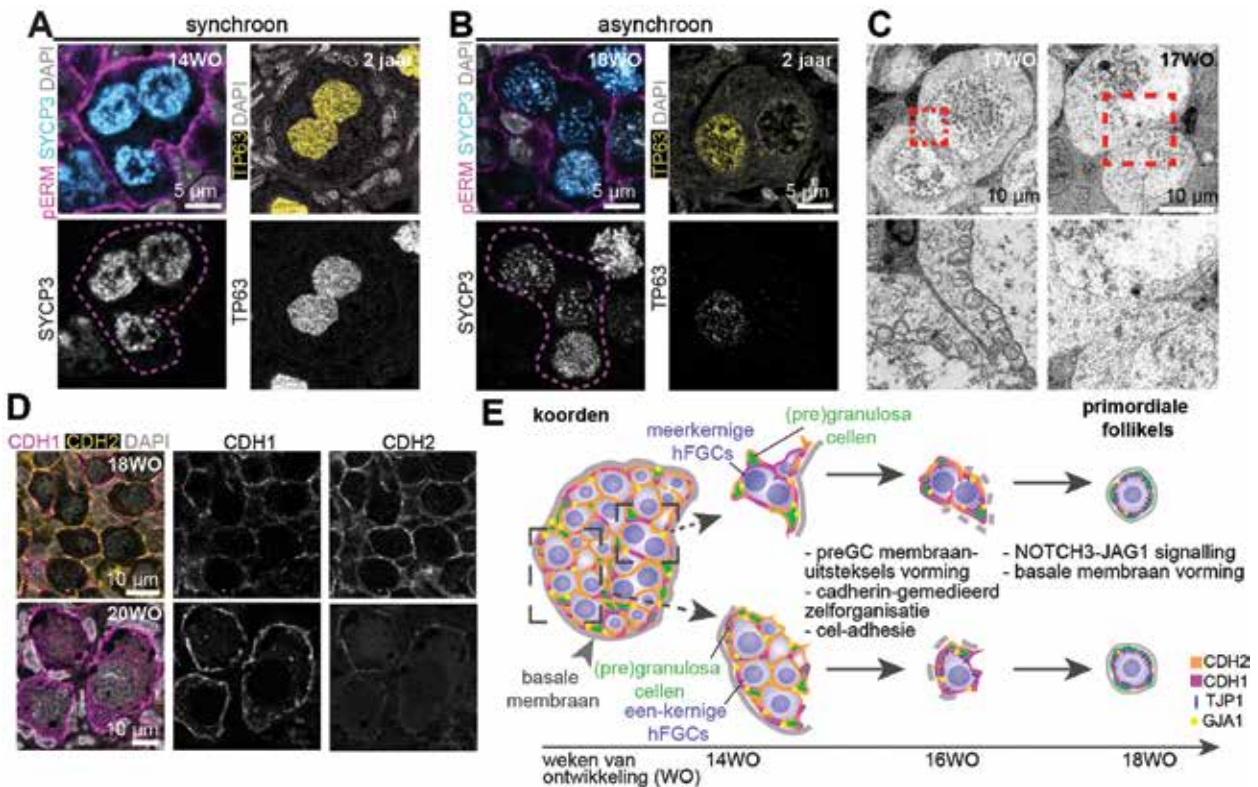
otische stadium (figuur 1A en B), vertoonden ze geen enkele tekenen van apoptose. Naarmate hFGC's vorderden in ontwikkeling, vormden pre-granulosa cellen (pre-GC's) membraanuitsteeksels. Deze membraanuitsteeksels drukten geleidelijk in het celmembraan van meerkernige hFGC's, waardoor ze gescheiden werden in FGC's met een kern (figuur 1C). Binnen ovarian cords was de CDH2-expressie hoog in hFGC's, terwijl CDH2 in lage mate tot expressie wordt gebracht in pre-GC's. In diploteenstadium verlagen hFGC's de CDH2-expressie en verhogen ze de CDH1-expressie. Expressie van CDH1 in zowel diploteen hFGC als pre-GC's veroorzaakt een toename van cel-celadhesie en maakt zelforganisatie van hFGC's en pre-GC's in PF-vorming mogelijk (figuur 1D). Met behulp van een online beschikbare single-cell transcriptomics dataset hebben wij ontdekt dat granulosa cellen in PF's NOTCH3, PCDH8, APOE en COL4A4 tot expressie brengen. NOTCH-ligand JAG1 wordt tot expressie gebracht in oöcyten, wat suggereert dat NOTCH-signaling behouden is en direct betrokken is bij de FGC's overgang van ovarian cords naar follikels bij zowel mensen als muizen.

Discussie

Een van de meest cruciale stappen tijdens vrouwelijke gametogenese is de vorming van PF's, de functionele eenheid van de ovaria die bij de geboorte de poel van follikels vormt die gedurende het hele reproductieve leven beschikbaar is. Onze bevindingen onthullen een complementaire rol van pre-GC's en hFGC's bij de overgang van ovarian cords naar PF bij mensen. Een cadherin-gemedieerd zelforganisatieproces toont vergelijkbare aspecten van vroege oögenese zoals beschreven in het Drosophila model.¹⁰ We stellen een model voor van PF-vorming bij mensen waarbij een samenspel van cel-celadhesie, cel-celadhesie en fysieke interacties leidt tot zelforganisatie van hFGC's en pre-GC's in primordiale follikels (figuur 1E).

Kennis over het mechanisme van de vorming van primordiale follikels in de mens is belangrijk om subfertiliteit beter te begrijpen. Omdat alle primordiale follikels voor de geboorte gevormd worden, is een succesvol verloop van dit proces onmisbaar voor de vrouwelijke vruchtbaarheid. Als dit proces gestoord wordt, kunnen vrouwen met minder of geen follikels geboren worden. Een kleinere follikelpoel kan het

Figuur 1.



gevolg zijn van genetische mutaties, maar kan ook veroorzaakt worden door allerlei chemische stoffen die in de omgeving aanwezig zijn.¹¹ Het is inmiddels bekend dat onder andere hormoonverstorende stoffen vruchtbaarheid negatief beïnvloeden.^{11,12} Wanneer de vorming van primordiale follikels *in vitro* kan plaatsvinden, wordt het mogelijk om het effect van verschillende stoffen, onder andere hormoonverstorende stoffen (zoals BPA en plastic), op de vorming van primordiale follikelpoel te bestuderen.

Referenties

- Ikami, K., Nuzhat, N., Abbott, H., Pandoy, R., Haky, et al. 2021. Altered germline cyst formation and oogenesis in *Tex14* mutant mice. *Biol Open* 2021; 10.
- Lei, L. & Spradling, A. C. Mouse oocytes differentiate through organellar enrichment from sister cyst germ cells. *Science* 2016; 352, 95-9.
- Tingen, C., Kim, A. & Woodruff, T. K. 2009. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod* 2009; 15, 795-803.
- Konishi, I., Fujii, S., Okamura, H., Parmley, T. & Mori, T. 1986. Development of interstitial cells and ovigerous cords in the human fetal ovary: an ultrastructural study. *J Anat* 1986; 148, 121-35.
- Kurilo, L. F. Oogenesis in antenatal development in man. *Hum Genet* 1981. 57:86-92.
- Garcia-Alonso, L., Lorenzi, V., Mazzeo, C. I., Alves-Lopes, J. P., Roberts et al. Single-cell roadmap of human gonadal development. *Nature* 2022; 607, 540-547.
- Gomes Fernandes, M., He, N., Wang, F., Van Iperen, L., Eguizabal, C. et al. Human-specific subcellular compartmentalization of P-element induced wimpy testis-like (PIWIL) granules during germ cell development and spermatogenesis. *Hum Reprod* 2018; 33:258-269.
- Li, L., Dong, J., Yan, L., Yong, J., Liu, X. et al. Single-Cell RNA-Seq Analysis Maps Development of Human Germline Cells and Gonadal Niche Interactions. *Cell Stem Cell* 2017; 20:858-873 e4.
- Fan, X., Moustakas, I., Torrens-Juaneda, V., Lei, Q., Hamer, G. et al. Transcriptional progression during meiotic prophase I reveals sex-specific features and X chromosome dynamics in human fetal female germline. *PLoS Genet* 2021; 17:e1009773.
- Chanet, S. & Huynh, J. R. Collective Cell Sorting Requires Contractile Cortical Waves in Germline Cells. *Curr Biol* 2020; 30:4213-4226 e4.
- Czukiewska, S.M. & Chuva de Sousa Lopes, S.M. Fetal germ cell development in humans, a link with infertility. *Semin Cell Dev Biol* 2022; 131:58-65.
- Lopez-Rodriguez, D., Franssen, D., Bakker, J., Lomniczi, A., & Parent, A. S. Cellular and molecular features of EDC exposure: consequences for the GnRH network. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(2), 83-96.

Time-lapse monitoring in het IVF-lab: de SelectIMO-studie

drs. D.C. Kieslinger¹, dr. C.G. Vergouw¹, dr. L. Ramos², dr. B. Arends³, dr. M.H.J.M. Curfs⁴, drs. E. Slappendel⁵, dr. E.H. Kostelijk¹, dr. M.H.E.C. Pieters³, dr. D. Consten⁶, dr. M.O. Verhoeven¹, drs. D.E. Besselink², prof. dr. F. Broekmans³, dr. B.J. Cohlen⁴, dr. J.M.J. Smeenk⁶, dr. S. Mastenbroek⁷, dr. C.H. de Koning⁸, dr. Y.M. van Kasteren⁹, dr. E. Moll¹⁰, dr. J. van Disseldorp¹¹, drs. E.A. Brinkhuis¹², dr. E.A.M. Kuijper¹³, dr. W.M. van Baal¹⁴, drs. H.G.I. van Weering¹⁵, dr. P.J.Q. van der Linden¹⁶, dr. M.H. Gerards¹⁷, prof. dr. P.M. Bossuyt¹⁸, dr. M. van Wely⁷, prof. dr. C.B. Lambalk¹

¹Amsterdam UMC- VUmc, ²Radboudumc, ³UMC Utrecht, ⁴Isala, Zwolle, ⁵Nij Geertgen, Elsendorp, ⁶ETZ, Tilburg, ⁷Amsterdam UMC- AMC, ⁸Tergooi MC, Blaricum, ⁹NWZ, Alkmaar, ¹⁰OLVG, Amsterdam, ¹¹St. Antonius, Nieuwegein, ¹²Meander MC, Amersfoort, ¹³Spaarne Gasthuis, Haarlem, ¹⁴Flevo Hospital, Almere, ¹⁵RKZ, Beverwijk, ¹⁶Deventer Ziekenhuis, ¹⁷Diakonessenhuis, Utrecht, ¹⁸Amsterdam UMC

Inleiding

Bij een IVF-behandeling ontstaan er regelmatig meerdere embryo's en moet het laboratorium een keuze maken welk embryo in de baarmoeder wordt geplaatst. Deze keuze is gebaseerd op het delingspatroon van de embryo's in de eerste drie tot vijf dagen van hun ontwikkeling. Om de groei van de embryo's goed te kunnen beoordelen worden de kweekbakjes dagelijks uit de stabiele omgeving van de broedstoof gehaald.

Sinds 2010 wordt door IVF-laboratoria in toenemende mate time-lapse monitoring (TLM) voor de beoordeling en selectie van embryo's gebruikt. Bij deze methode wordt er om de vijf minuten een foto van ieder embryo gemaakt, waardoor de embryo's in de broedstoof kunnen blijven. Hierdoor worden de kweekomstandigheden niet door de beoordeling verstoord, terwijl de ontwikkeling van de embryo's veel nauwkeuriger gevolgd wordt dan bij de conventionele methode. Bovendien is het mogelijk om met behulp van een computer algoritme op basis van de informatie van de celdelingen te laten berekenen welk embryo het meest optimale groeipatroon heeft laten zien. Deze informatie kan gebruikt worden om te kiezen welk embryo in de baarmoeder wordt geplaatst.^{1,2} De toepassing van TLM zou de kans op zwangerschap door twee onafhankelijke mechanismes kunnen verhogen: de stabiele kweekomstandigheden en de nieuwe manier van embryoselectie op basis van het computer algoritme. Systematische reviews laten echter zien dat er onvoldoende bewijs is voor het routinematige gebruik van TLM; grote, klinische studies naar de toegevoegde waarde van deze techniek ontbreken.^{3,4}

Methode

De SelectIMO-studie heeft onderzocht of de slagingskans van vruchtbaarheidsbehandelingen daadwerkelijk door de toepassing van TLM verhoogd kan worden. Tussen 2017 en 2020 zijn in totaal 1731 patiënten in vijftien Nederlandse fertiliteitsklinieken gerandomiseerd. Patiënten die hun eerste, tweede of derde follikelpunctie ondergingen en een dag drie single embryotransfer zouden krijgen, kwamen in aanmerking. Door vergelijking van drie groepen is onderzocht of de stabiele kweekomstandigheden of de nieuwe selectiemethode de kans op een zwangerschap zouden verhogen⁵:

- 1) TLE (Time-Lapse Eeva): embryoselectie op basis van de Eeva® Test (een time-lapse algoritme die samen met de morfologie werd gebruikt voor de embryoselectie) en stabiele kweekomstandigheden.
- 2) TLR (Time-Lapse Routine): embryoselectie op basis van de morfologie en stabiele kweekomstandigheden.
- 3) CON (Controle): embryoselectie op basis van de morfologie en dagelijkse controle van de embryo's buiten de broedstoof met onderbroken (standaard) kweekomstandigheden.

De embryo's in alle drie de groepen werden in Geri+ time-lapse incubatoren gekweekt. Er werd gestratificeerd voor laboratorium- en punctienummer. Het primaire eindpunt was de cumulatieve kans op een doorgaande zwangerschap (cOPR) binnen één jaar. Ook de resultaten na de eerste verse embryotransfer (OPR) in de hele patiëntenpopulatie en in een goede-prognosegroep (vrouwen <41.0 jaar, ≥5 eicellen, ≥4 bevrucht eicellen) werden onderzocht. Daarnaast werd ook geanalyseerd hoe lang het duurde voordat een patiënt zwanger werd. Odds ratios (OR's) met 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) werden gecorrigeerd voor laboratorium- en punctienummer.

Resultaten

De cumulatieve kans op een doorgaande zwangerschap verschilde niet significant tussen de drie studiegroepen ($p=0,85$) met een cOPR van 50,8% (293/577) in de TLE-groep, 50,9% (295/579) in de TLR-groep en 49,4% (284/575) in de CON-groep (TLE versus TLR: OR 0,99, 95% CI 0,79- 1,25; TLE versus CON: OR 1,06, 95% CI 0,84-1,33; TLR vs CON: OR 1,06, 95% CI 0,84- 1,33). Ook na de verse embryotransfer was de kans op een doorgaande zwangerschap tussen de drie studiegroepen niet statistisch significant verschillend ($p=0,74$) en hetzelfde gold voor patiënten in de goede-prognosegroep ($p=0,90$). Ongeveer de helft van de patiënten kreeg binnen de studieperiode een kind en ook hier zagen we geen statistisch significante verschillen tussen de drie groepen ($p=0,65$). De toepassing van TLM heeft er ook niet toe geleid dat patiënten sneller zwanger werden ($p=0,96$). Een geplande subgroepanalyse op basis van drie vrouwelijke leeftijdsgroepen toonde interactie tussen de leeftijd van de vrouw en studiegroep voor de cumulatieve kans op door-

gaande zwangerschap ($p = 0,02$). Bij vrouwen boven de 39 jaar ($n = 245$) was de cOPR hoger in de TLE-groep in vergelijking met de TLR-groep (40,0% versus 23,7%: OR 2,10, 95% CI 1,05-4,21) maar er werd geen verschil gevonden tussen de TLE- en CON-groep (40,0% versus 31,5%: OR 1,44, 95% CI 0,76-2,71).

Discussie

De SelectIMO-studie is de grootste gerandomiseerde studie tot nu toe die de klinische waarde van TLM heeft onderzocht. Het gebruik van TLM heeft niet geleid tot een verhoging van de cumulatieve kans op doorgaande zwangerschap binnen één jaar. Daarnaast heeft onze studie aangetoond dat zowel de stabiele kweekomstandigheden als ook de nieuwe embryoselectiemethode de resultaten niet konden verbeteren. Vrouwen boven de 39 jaar leken een verhoogde kans op een doorgaande zwangerschap binnen één jaar te hebben indien de op time-lapse gebaseerde embryoselectie (TLE-groep) werd gebruikt in plaats van morfologische embryoselectie (TLR-groep). Dit berust mogelijk op toeval, want het ging om een subgroepanalyse en er is geen verschil met de controlegroep (CON) gevonden. Natuurlijk bestaan er meer time-lapse systemen en blijven de technische ontwikkelingen doorgaan, maar het is de vraag of we de cumulatieve zwangerschapskans ooit door de selectie van embryo's kunnen verbeteren. Dankzij geavanceerde cryopreservatietechnieken worden namelijk inmiddels in de loop van de tijd bijna alle goede kwaliteit embryo's geplaatst. Als TLM daadwerkelijk een klinisch voordeel zou bieden dan hadden we tenminste meer zwangerschappen na de eerste embryoplaatsing of een verkorte tijd om zwanger te worden moeten vinden, en dit was allebei niet het geval.

De aanschaf en het onderhoud van time-lapse apparatuur

brengen hoge kosten met zich mee voor ziekenhuizen, de maatschappij en, in sommige landen, ook voor patiënten. De SelectIMO-studie onderstreept hoe belangrijk het is om de effectiviteit van nieuwe technieken eerst grondig te onderzoeken voordat ze op grote schaal in de kliniek worden toegepast. IVF-centra moeten in het licht van de stijgende zorgkosten een weloverwogen beslissing maken of ze deze techniek, die niet tot een verhoogde kans op succes leidt, aan patiënten willen aanbieden.

Het manuscript is gepubliceerd in *The Lancet* ([www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00168-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00168-X/fulltext))

Verklaring belangenverstrengeling

Deze zorgevaluatie werd gefinancierd door ZonMW. Het bedrijf Merck KGaA heeft de apparatuur ter beschikking gesteld.

Referenties

1. Wong C, Chen AA, Behr B, Shen S. Time-lapse microscopy and image analysis in basic and clinical embryo development research. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(2):120-9.
2. Aparicio B, Cruz M, Meseguer M. Is morphokinetic analysis the answer? *Reprod Biomed Online*. 2013;27(6):654-63.
3. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD011320.
4. Kaser DJ, Racowsky C. Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):617-31.
5. Armstrong S, Vail A, Mastenbroek S, Jordan V, Farquhar C. Time-lapse in the IVF-lab: how should we assess potential benefit? *Hum Reprod*. 2015;30(1):3-8.

ntog 23/3

COVID-19 tijdens de zwangerschap en het risico op miskramen

J.A.C. van Baar student master geneeskunde

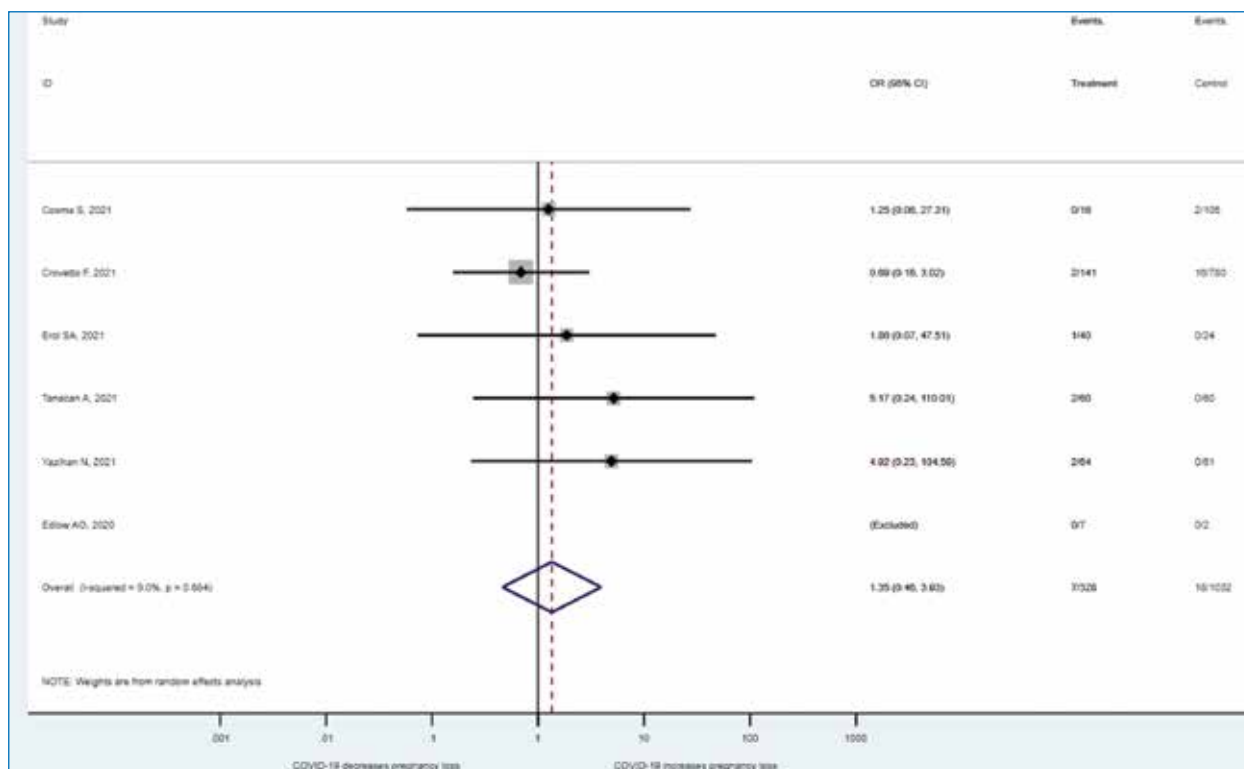
dr. M. van Wely hoofd Cochrane Satellite Gynaecology and Fertility, Centrum VPG

dr. E.B. Kostova managing editor Cochrane Satellite Gynaecology and Fertility, Centrum VPG
allen Amsterdam UMC, locatie AMC

Deze systematische review en meta-analyse maakt deel uit van het PREGCOV-19 consortium. Samen met de WHO en de leidende groep in Birmingham richt deze groep zich op infecties met SARS-CoV-2 bij zwangere vrouwen en onderzoekt het de prevalentie, risico's, risicofactoren, de transmissies van moeder op kind en mogelijke behandelingen.

Achtergrond

Uit onderzoek blijkt dat zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 een grotere kans hebben op een ernstig beloop dan niet-zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2. Daarnaast is het risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten ook verhoogd.¹ Het overgrote deel van de huidige wetenschappelijke studies focust zich echter op infectie laat in de



Figuur 1. Odds ratio van miskramen bij vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 versus vrouwen zonder SARS-CoV-2 in 1e en 2e trimester zwangerschappen.

zwangerschap en dus is er nog betrekkelijk weinig data beschikbaar over infectie vroeg in de zwangerschap. We weten nu dat zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 een licht verhoogd risico hebben op vroeggeboorte en doodgeboorte ten opzichte van zwangere vrouwen zonder infectie met SARS-CoV-2.¹ Daarbij komen veneuze tromboembolieën (VTE) en diffuse intravasale stolling (DIS) vaker voor.^{2,3} Ook is gebleken dat SARS-CoV-2 de placenta van zwangere vrouwen kan aantasten, met vroeggeboorte, foetale nood en doodgeboorte tot gevolg.^{4,5} Wanneer zulke afwijkingen van de placenta plaatsvinden in een vroeg stadium van de zwangerschap, zou dit mogelijk kunnen resulteren in een miskraam.^{6,7} Het doel van ons onderzoek was om het risico en de prevalentie te bepalen van miskramen bij zwangere vrouwen met SARS-CoV-2 infectie en dit te vergelijken met zwangere vrouwen zonder deze infectie.

Methode

We includeerden retrospectieve en prospectieve studies over zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 tot april 2022, mits ze informatie bevatten over miskramen in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap. De primaire uitkomstmaat was zwangerschapsverlies voor 20 weken zwangerschap. Studies die verlies tot 22 of 24 weken zwangerschap rapporteerden werden ook geïncludeerd. Secundaire uitkomstmaten waren ectopische zwangerschappen en geïnduceerde abortus. Data werd onafhankelijk verzameld door ten minste twee reviewers en de kwaliteit van de studies werd eveneens beoordeeld.

We berekenden de odds ratio (OR) en risicoverschillen (RD) met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) en

poolden de data door gebruik te maken van random effects meta-analyse in STATA. Om de prevalentie te schatten werd een meta-analyse gedaan voor proporties. Heterogeniteit werd beoordeeld door een I²-test.

Resultaten

Er werden 86 studies geïncludeerd met in totaal 42836 zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2, waarvan het merendeel van de vrouwen in het derde trimester van hun zwangerschap zaten.

Er werd geen direct bewijs gevonden voor een associatie tussen SARS-CoV-2 infectie en het hebben van een miskraam (OR 1,35, 95% BI 0,46 tot 3,93, I²=0%; RD 0,35%, 95% BI -1,44 tot 2,15, I²= 0%; 6 studies, 1360 vrouwen). 10,4% van de vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 kreeg een miskraam tijdens het eerste trimester (95% BI 6,69% tot 14,2%; I²= 62%; 33 studies, 886 vrouwen) en 1,21% van de vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 tijdens het tweede trimester (95% BI 0,06% tot 3,42%; I²=34%; 22 studies; 1238 vrouwen). Secundaire uitkomstmaten waren ectopische zwangerschappen en geïnduceerde abortus. De prevalentie van ectopische zwangerschappen bij vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 was 1,19% (95% BI 0,00% tot 4,50%, I²=54%; 10 studies, 570 vrouwen). Het induceren van abortus kwam voor bij 0,35% van de zwangere vrouwen geïnfecteerd met SARS-CoV-2 (95% BI 0,00% tot 1,70%; I²=72%; 32 studies; 1283 vrouwen). Hierbij varieerden de schattingen sterk per studiegrootte en regio.

Conclusie

Deze bevindingen suggereren dat er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat infectie met SARS-CoV-2 tijdens het eerste of

tweede trimester van de zwangerschap een verhoogde kans op miskramen geeft.

Implicaties

Wij zijn deze studie aan het updaten, zodat we hopelijk met meer zekerheid een uitspraak kunnen doen. Wij raden toekomstige prospectieve studies aan vrouwen met en zonder SARS-CoV-2 infectie te includeren vanaf het moment van conceptie.

Relevantie voor de praktijk

In de praktijk kan de gynaecoloog deze bevindingen gebruiken voor geruststelling bij een infectie met SARS-CoV-2 vroeg in de zwangerschap. Op dit moment zijn er op basis van deze gegevens geen aanwijzingen om aan te nemen dat een infectie met SARS-CoV-2 de kans op miskramen verhoogt. Het blijft echter wel raadzaam om een infectie met SARS-CoV-2 tijdens de zwangerschap te vermijden en daarnaast gevaccineerd te zijn met een mRNA-vaccin.

Referenties

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of

coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.

2. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González, Rodríguez L, et al. Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses* 2021;13(5):853.
3. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
4. Joshi B, Chandi A, Srinivasan R et al. The placental pathology in Coronavirus disease 2019 infected mothers and its impact on pregnancy outcome. *Placenta*. 2022;127:1-7.
5. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babal P et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: a study of 68 cases with SARS CoV 2 placentitis from 12 countries. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146:660-676.
6. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Ilic A, Eichinger S, Quehenberger P, Husslein P, Mannhalter C, Lechner K. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001 May;21(5):874-9.
7. Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance—Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022 Mar;20(3):767-76.

ntog 23/3

Levothyroxine bij euthyreote vrouwen positief voor thyroperoxidase antistoffen en herhaalde miskraam

dr. M.M. van Dijk arts-onderzoeker, centrum voor voortplantingsgeneeskunde, Amsterdam UMC; heden gynaecoloog, Deventer Ziekenhuis

prof. P.H. Bisschop internist-endocrinoloog, Amsterdam UMC

prof. M. Goddijn gynaecoloog, Amsterdam UMC

Achtergrond

Vrouwen die positief zijn voor thyroperoxidase antistoffen (TPO-Ab) hebben een hoger risico op herhaalde miskramen. Er wordt verondersteld dat het onderliggende mechanisme voor het hogere risico op een miskraam een relatief tekort aan schildklierhormoon kan zijn, veroorzaakt door een verminderde functionele capaciteit van de schildklier. Bewijs of behandeling met levothyroxine de zwangerschapsuitkomsten verbetert bij euthyreote TPO-Ab positieve vrouwen met herhaalde miskramen, is schaars. Ondanks het beperkte bewijs wordt levothyroxine voorgeschreven bij deze indicatie, onder het motto 'baat het niet, dan schaadt het niet'. Het doel van deze studie was om te bepalen of levothyroxine het aantal levendgeborenen verhoogt bij vrouwen die TPO-Ab positief zijn met herhaalde miskraam en een normale schildklierfunctie.

Methoden

De T4-life-studie was een internationale, placebo-gecontroleerde studie, uitgevoerd in dertien ziekenhuizen in Nederland binnen het NVOG Consortium, één academisch ziekenhuis in België en één academisch ziekenhuis in Denemarken. Vrouwen (18-42 jaar) die TPO-Ab positief waren, met twee of meer miskramen in de voorgeschiedenis en een thyroïd stimulerend hormoon (TSH) concentratie binnen referentiewaarden, kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie. Vrouwen werden geëxcludeerd als ze antifosfolipidensyndroom hadden (lupus-anticoagulans, anticardiolipine IgG- of IgM-antistoffen, of β 2-glycoproteïne-I IgG- of IgM-antistoffen), andere auto-immuunziekten, schildklier-aandoeningen, eerdere deelname aan de T4-life-studie of contra-indicaties voor het gebruik van levothyroxine.

Preconceptieel werden vrouwen gerandomiseerd (1:1) tussen eenmaal daags oraal levothyroxine of placebo. De

Tabel 1. Primaire uitkomst en secundaire uitkomsten (intention-to-treat analyse)

Outcome	Levothyroxine (n= 94)	Placebo (n= 93)	Adjusted Risk Ratio (95% CI)*	Risk Ratio (95% CI)
<i>Primary outcome</i>				
Live birth - no. (%)	47 / 94 (50,0)	45 / 93 (48,3)	1,03 (0,63 - 1,69)	1,03 (0,77 - 1,38)
<i>Secondary outcome</i>				
Pregnancy at ≤ 24 months after enrolment	69 / 94 (73,4)	73 / 93 (78,5)	0,81 (0,42 - 1,57)	0,94 (0,81 - 1,12)
Pregnancy loss (at < 20 weeks) - no. (%)	16 / 69 (23,2)	24 / 73 (32,9)	0,83 (0,56 - 1,25)	0,71 (0,41 - 1,21)
Ongoing pregnancy - no. (%)	47 / 69 (68,1)	46 / 73 (63,0)	1,11 (0,58 - 2,12)	1,08 (0,85 - 1,37)
Ectopic pregnancy - no. (%)	2 / 69 (2,9)	3 / 73 (4,1)	0,37 (0,17 - 4,54)	0,71 (0,12 - 4,09)
Pregnancy of unknown location - no. (%)	4 / 69 (5,8)	1 / 73 (1,4)	4,27 (0,46 - 39,60)	4,23 (0,48 - 36,93)
Preterm birth (at < 37 weeks) - no. (%)	4 / 69 (5,8)	3 / 73 (4,1)	1,39 (0,30 - 6,49)	1,41 (0,33 - 6,08)
Serious adverse events - no. (%)	7 / 94 (7,4)	7 / 93 (7,5)	1,00 (0,35 - 2,85)	1,00 (0,92 - 1,09)

* Adjusted for stratification per centre

dagelijkse dosis levothyroxine werd berekend aan de hand van de preconceptionele TSH-concentratie en het lichaamsgewicht. Deze varieerde van 0,5-1,0 µg/kg. Levothyroxine of placebo werd gecontinueerd tot het einde van de zwangerschap. De primaire uitkomstmaat was een levendgeboren kind, gedefinieerd als de geboorte van een levend kind na een zwangerschapsduur van meer dan 24 weken. Vooraf gespecificeerde secundaire uitkomsten waren: doorgaande zwangerschap na 12 weken, miskraam (gedefinieerd als miskraam vóór amenorroedeuur van 20 weken), vroeggeboorte (gedefinieerd als een bevalling vóór 37 weken zwangerschapsduur) en tijd tot zwangerschap (gedefinieerd als het interval tussen het moment van randomisatie en de datum van positieve zwangerschapstest). Data werden geanalyseerd volgens het intention-to-treat-principe.

Resultaten

Tussen 1 januari 2013 en 19 september 2019 werden 187 vrouwen gerandomiseerd voor de T4-life-studie: 94 (50%) vrouwen in de levothyroxinegroep en 93 (50%) vrouwen in de placebogroep. Het onderzoek werd voortijdig stopgezet toen 187 (78%) van de 240 vooraf gedefinieerde patiënten waren geïncludeerd, vanwege trage inclusiesnelheid. Het aantal levendgeboren kinderen was 47 (50%) in de levothyroxinegroep en 45 (48%) in de placebogroep (RR 1,03 [95% BI 0,77 tot 1,38]; absoluut risicoverschil 1,6% [95% BI -12,7 tot 15,9]). Er waren geen significante verschillen met betrekking tot de secundaire uitkomstmaten tussen de levothyroxinegroep en de placebogroep (tabel 1). Er waren geen significante verschillen in resultaten tussen groepen in de per protocolanalyse.

Conclusie en interpretatie

Vergeleken met placebo resulteerde behandeling met levothyroxine niet in hogere aantallen levendgeborenen bij euthyreote vrouwen positief voor TPO-Ab met herhaalde miskraam. Op basis van onze bevindingen adviseren wij geen routinematig gebruik van levothyroxine bij vrouwen die TPO-Ab positief zijn met herhaalde miskramen en een normale schildklierfunctie.

Bij vrouwen met herhaalde miskraam dient screening op schildklierdysfunctie plaats te vinden met als doel hypothyreoïdie op te sporen om deze te behandelen. Screening op TPO-Ab bij vrouwen met herhaalde miskraam kan worden overwogen vanwege de associatie met herhaalde miskraam en het verhoogde risico op het ontwikkelen van hypothyreoïdie.

Publicatie

Myrthe M van Dijk, Rosa Vissenberg, Eric Fliers et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 May;10(5):322-329.

De baarmoeder: het ingenieuze, vaak niet begrepen orgaan

Nicole Alers *gynaecoloog en redactielid*

Na de borsten was de nu de baarmoeder aan de beurt voor een biografie door Corien van Zweden. Hiervoor sloeg zij de handen ineen met Marlies Bongers, gynaecoloog in het Máxima Medisch Centrum. Samen schreven zij een heel prettig leesbaar en meer dan compleet boek over dit 'bewierookte, verafschuwde en lang niet altijd begrepen orgaan'. Hun samenwerking leidde tot een leuk en educatief werk voor de leek, die minstens zo boeiend is voor de expert.

Als eerste word je meegenomen door de geschiedenis en functie van de baarmoeder. Boeiende geschiedkundige ideeën worden beschreven zoals een baarmoeder met twee kamers: links voor meisjes en rechts voor jongens (Galenus), de naar boven gewandelde baarmoeder die orgaanverdrinking veroorzaakt en naar beneden moet worden gelokt met geurtherapie (Hippocrates), en het gebruik van de 'ijzere' schroef om de cervix tot volledige ontsluiting te brengen. Daarnaast komt het hele pallet aan veel voorkomende gynaecologische problematiek komt aan bod in begrijpelijke taal. Passende patiëntverhalen

complementeren de hoofdstukken om de tekst sprekender te maken. Voor de professional is dit boek een goede bron om bepaalde gynaecologische problemen nog beter uit te leggen op taalniveau B2. Maatschappelijke aspecten van 'de baarmoeder' worden zeker niet vergeten en onderwerpen als de abortus, menstruatie-armoede en ziekteverzuim door menstruaties en overgangsklachten komen uitgebreid aan bod.

Met dit werk hopen Corien en Marlies de baarmoeder te bevrijden van het taboe dat er al eeuwen lang op heerst. Nog altijd durft niet elke vrouw openlijk te spreken over menstruaties en andere gynaecologische problematiek. Niet verbazingwekkend daarom, en voor ons absoluut herkenbaar, is de vaak ontbrekende algemene kennis over de baarmoeder en alle problemen die ze kan brengen. De missie van Corien en Marlies is niet alleen mooi maar meer dan terecht. Hopelijk is dit boek een grote stap in de goede richting. Laten wij in ieder geval helpen door een exemplaar te kopen, te lezen en in de wachtkamer te leggen.



Biografie van de baarmoeder - Het ingenieuze orgaan dat vaak niet begrepen wordt

Marlies Bongers en Corien van Zweden

Prijs € 24,99

ISBN 9789029545761

Uitgeverij De Arbeiderspers
2022

Is het B1?

Meer dan twee miljoen Nederlanders hebben moeite met lezen. Er zijn zes taalniveaus: A1 (laagste) tot en met C2 (hoogste). 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?

Supervisie

Is dit B1? Nee! Het woord 'supervisie' is niet B1. Toch zeggen arts-assistenten wel eens dat ze de supervisor gaan halen. Een alternatief is om uit te leggen dat u hulp gaat vragen of het gaat bespreken met de gynaecoloog. Als u zelf de supervisor bent, kunt u bijvoorbeeld zeggen dat u het toezicht heeft. Dit is namelijk wel B1. Voor patiënten is het sowieso onduidelijk wat de verschillende functies in het ziekenhuis zijn: arts-assistent, co-assistent, physician assistant... Een alternatief is om het te hebben over arts, student geneeskunde en assistent van de arts. Ook kunt u patiënten wijzen op de website www.wiस्ताeraanmijnbed.nl zodat ze alle functiebeschrijvingen kunnen nalezen.

Bronnen: www.ishetb1.nl, www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/weg-met-al-die-verwarrende-functienamen, www.wiस्ताeraanmijnbed.nl
Correspondentieadres: al.rieveld@amsterdamumc.nl

Een zwangere met *Capnocytophaga canimorsus* sepsis; levensbedreigende complicatie na een hondenbeet

drs. S. Bongarts *destijds anios gynaecologie, Zuyderland Medisch centrum; thans anios, SEH SJG Weert*
 drs. G. de Krom *gynaecoloog, Zuyderland Medisch Centrum*

Een hondenbeet kan leiden tot ernstige ziekte. In deze casus beschrijven wij een sepsis bij een zwangere veroorzaakt door de bacterie *Capnocytophaga canimorsus* opgelopen bij een hondenbeet.

Casusbeschrijving

Een 38-jarige atermere multipara zwangere presenteerde zich op de verloskamers vanwege algehele malaise en koorts. Zij ervaarde koude rillingen, pijn in benen en schouders, misselijkheid, hoofdpijn en diarree. Drie dagen eerder had zij een hondenbeet aan een vinger opgelopen. Wij zagen een zieke patiënte met een temperatuur van 39,9 graden, een tensie van 140/83 mm Hg, een hartfrequentie van 113/min, een ademhalingsfrequentie van 30/min en een saturatie van 100%. De uterus contraheerde irregulair. Aan haar wijsvinger werd een oppervlakkig, niet-ontstoken wondje gezien. Het overige lichamelijke onderzoek was niet afwijkend. Het CTG bij aansluiten was abnormaal, op basis van een foetale hartfrequentie van 200 spm. Zij was niet in partu en had geen gebroken vliezen.

Er was sprake van een sepsis van nog onbekende origine. Differentialia diagnostisch werd gedacht aan een intra-uteriene infectie of een infectie als gevolg van de hondenbeet met *C. Canimorsus* bacterie. In overleg met de microbioloog werd daarom gestart met Augmentin iv, naast paracetamol en vaatvulling. Vanwege het abnormale CTG werd besloten de bevalling in te leiden middels amniotomie. Na het inzetten van de therapie verbeterden de vitale parameters van patiënte en normaliseerde het CTG. Zij beviel enkele uren later van een gezonde dochter met een goede start. Bij de neonaat werden banale kweken afgenomen en empirisch gestart met benzylpenicilline en gentamycine.

Aanvullende diagnostiek postpartum naar de oorzaak van de koorts (onder andere echo abdomen, X-thorax) liet geen afwijkingen zien. Het CRP steeg tot 143. Uit de bloedkweek kwam een *C. canimorsus*, gevoelig voor Augmentin. De neonatale bloedkweek bleek negatief. Patiënte kon drie dagen postpartum in goede conditie met Augmentin oraal naar huis.

Beschouwing

C. canimorsus is een traag groeiende, gramnegatieve bacterie die in de orale flora van 26-41% van de honden aantoonbaar aanwezig is.¹ De incidentie van een infectie met *C. canimorsus* wordt geschat op 0,67 infecties per 1.000.000 mensen.² Symptomen variëren van milde griepachtige verschijnselen tot

multiorgaanfalen en sepsis met een mortaliteit van 25-60%.¹ De eerste tekenen van een sepsis door *C. canimorsus* zijn koorts (78%), koude rillingen (46%), myalgie (31%), braken (31%), diarree (26%), buikpijn (26%), malaise (26%), dyspneu (23%) en hoofdpijn (18%).¹

Het kleine aantal case reports dat is gepubliceerd over *Capnocytophaga* species en zwangerschap beschrijft vooral de *Capnocytophaga ochracea* als onderdeel van de humane orale flora. Hierin worden premature partus, chorioamnionitis en neonatale infectie beschreven.^{3,4} Het enige artikel dat we konden vinden over de van dieren afkomstige *C. canimorsus* en zwangerschap is een case report over een zwangere met een status na splenectomie. In deze casus leidde de infectie tot foetale nood, waardoor een premature spoedsectie verricht werd, tevens was er sprake van ruim bloedverlies en trombocytopenie, ook in deze casus bleek de neonatale bloedkweek negatief.⁵

Vroegtijdige behandeling met juiste antibiotica en vochttoediening is essentieel om neonatale infectie, verdere maternale morbiditeit en een meer fulminant beloop te voorkomen.

Conclusie

Een infectie met *C. canimorsus* is zeldzaam en kan zorgen voor sepsis met een fulminant beloop. Men dient bij sepsis na een hondenbeet bedacht te zijn op deze bacterie en vroegtijdige juiste antibiotische behandeling is hierbij essentieel.

Referenties

1. Gaastra W, Lipman LJ. *Capnocytophaga canimorsus*. *Vet Microbiol*. 2010 Jan 27;140(3-4):339-46
2. van Dam AP, Jansz A. *Capnocytophaga canimorsus* infections in The Netherlands: a nationwide survey. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Feb;17(2):312-5
3. Mekouar H, Voortman G, Bernard P, Hutchings G, Boeras A, Rodriguez-Villalobos H. *Capnocytophaga* species and perinatal infections: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2012 Jan-Feb;67(1):42-5
4. Lopez E, Raymond J, Patkai J, El Ayoubi M, Schmitz T, Moriette G, Jarreau PH. *Capnocytophaga* species and preterm birth: case series and review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Oct;16(10):1539-43
5. Hopkins AM, Desravines N, Stringer EM, Zahn K, Webster CM, Krajick K, Vora NL. *Capnocytophaga* bacteremia precipitating severe thrombocytopenia and preterm labor in an asplenic host. *Infect Dis Rep*. 2019 Dec 5;11(3):8272

Samenvatting

In deze casus beschrijven wij een sepsis bij een aterm zwangere die veroorzaakt bleek te worden door de bacterie *Capnocytophaga canimorsus* opgelopen bij een oppervlakkige hondenbeet. Vroegtijdige behandeling met behulp van adequate antibiotica en vochttoediening is essentieel om neonatale infectie, ernstiger maternale morbiditeit en een meer fulminant beloop te voorkomen. De mortaliteit bij een sepsis veroorzaakt door *C. canimorsus* varieert van 25-60%.

Trefwoorden

Capnocytophaga canimorsus, sepsis, zwangerschap, hondenbeet

Summary

In this case report we describe a pregnant patient with sepsis caused by *Capnocytophaga canimorsus*. She got infected after a superficial dog bite. Early antibiotic treat-

ment and administration of an adequate amount of iv fluids are essential to prevent neonatal infection, more extensive maternal morbidity and a fulminant infection. Mortality rates of a sepsis with *C. canimorsus* vary between 25-60%.

Keywords

Capnocytophaga canimorsus, sepsis, pregnancy, dog bite

Contact

G. de Krom, g.dekrom@zuyderland.nl

Verklaring belangenverstremgeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

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

De zwangerschap met een voorgeschiedenis van inspanningsgebonden anafylaxie

drs. T. van Kolfschooten *verloskundeaarts*

drs. D.H. Schippers *gynaecoloog*

beiden *Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen*

Bevallen vergt veel fysieke inspanning van een vrouw. Bij een zwangere met een voorgeschiedenis van inspanningsgebonden anafylaxie zal de bevalling dan ook een uitlokkende factor kunnen zijn voor het ontstaan van anafylactische symptomen. Het is van belang om de bevalling onder gecontroleerde omstandigheden te laten verlopen. Wij beschrijven een casus van een primigravida met een voorgeschiedenis van inspanningsgebonden anafylaxie, een conditie die summier bij zwangeren in de literatuur staat beschreven.

Casus

Een primigravida werd gezien op de polikliniek verloskunde met een voorgeschiedenis van inspanningsgebonden anafylaxie. Zij beschrijft dat er na lichamelijke inspanning klachten optreden van rode gezwollen ogen, een verstopte neus, dichtzittende keel, dyspnoe, hoesten en piepen. Het beloop na inspanning is variabel en de klachten treden niet standaard op na elke inspanning. Zij kan bijvoorbeeld de trap oplopen zonder klachten. Hoe meer ze zich inspant, hoe erger de reactie. Zij vermijdt dan ook met name langdurige inspanning, zoals voetbal, uit angst voor een anafylactische reactie. Klachten nemen met rust in een paar uur langzaam af. De aanvallen hebben zich zes keer voorgedaan vanaf kinderleeftijd. Behoudens sporten zijn er geen andere uitlokkende factoren. De diagnose werd vijf jaar geleden bevestigd middels een inspanningstest. Sindsdien gebruikt patiënte uit voorzorg inhalaties met glucocorticoid, zo nodig een antihistaminicum en draagt zij een adrenaline bevattende auto-injector bij zich.

De huidige zwangerschap verliep normaal. Er vond vanuit de obstetrie overleg plaats met een allergoloog, de kinderarts die in het verleden betrokken was bij patiënte en een anesthesist voor het maken van een bevallingsplan. Een belangrijke vraag die gesteld werd is of een electieve sectio bij deze patiënte te adviseren was, om de stress die een natuurlijke bevalling met zich meebrengt, en de anafylactische symptomen die daarbij kunnen ontstaan, te voorkomen. Een sectio geeft het lichaam echter ook stress, door onder andere activatie van het sympathische zenuwstelsel en immunologische veranderingen, en kan mogelijk ook symptomen uitlokken.

Patiënte wenste zelf een vaginale baring en aan de hand van literatuuronderzoek werd dan ook een vaginale baring onder strikte voorwaarden geadviseerd. Zij werd op eigen verzoek en onder gecontroleerde medicamenteuze omstandigheden ingeleid bij een amenorroeduur van 40+4 weken middels een foleykatheter, artificieel breken van de vliezen en oxytocine bijstimulatie. Zij startte op de dag van de inleiding met het gebruik van clemastine 2 mg twee maal daags i.v. en kreeg dit

toegediend tot en met de dag na de bevalling. Op de dag van de bevalling zelf kreeg patiënte tevens hydrocortison 100 mg eenmalig i.v. en vervolgens 50 mg elke zes uur i.v. totdat zij bevallen was. Een adrenaline bevattende auto-injector lag uit voorzorg op de kamer. Patiënte kreeg primaire epidurale analgesie met als doel het ontstaan van anafylactische symptomen te voorkomen die getriggerd kunnen worden door de stress van de bevalling. Patiënte had een ongecompliceerde vaginale bevalling, er ontstonden geen symptomen van anafylaxie en zij kon 24 uur later in goede conditie met ontslag naar huis.

Beschouwing

Inspanningsgebonden anafylaxie is een zeldzame conditie. Geschat wordt dat inspanning bijdraagt aan 1,5% van alle casus van anafylaxie.¹ Het werd voor het eerst beschreven in case reports in 1980 door Sheffer en Austen.² Het wordt gekarakteriseerd door het ontstaan van anafylactische symptomen veroorzaakt door inspanning, zoals sprinten of stevig wandelen. De drempel voor mestceldegranulatie is verlaagd wat leidt tot het vrijkomen van histamine en andere mediators, wat symptomen kan geven variërend van milde pruritus tot volledige symptomen van anafylaxie. Onduidelijk nog is waarom inspanning deze drempel verlaagd, mogelijk zorgt inspanning voor het vrijkomen en activeren van mestcellen. De behandeling bestaat dan ook uit het staken van de fysieke inspanning en eventueel inname van een antihistaminicum, dan wel toediening van adrenaline.

In slechts enkele case reports zijn zwangere vrouwen met inspanningsgebonden anafylaxie beschreven, waarbij hoge dosis hydrocortison, een antihistaminicum en vroege epidurale analgesie durante partu werden toegepast. Deze vrouwen vertoonden geen anafylactische symptomen en bevielen vaginaal.^{3,4,5} Gezien de positieve uitkomst van onze casus en de eerder beschreven case reports, lijkt een vaginale baring onder gecontroleerde omstandigheden gerechtvaardigd.

Referenties

1. Wood, R.A., et al., Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 461-7.
2. Sheffer, A.L., K.F. Austen, Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 106-11.
3. Gupta, R., P. Moore, Exercise-induced anaphylaxis and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(2): 191.
4. O'Connor, K., R. Bailie, Labour complicated by a history of exercise induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2010; 105(21).
5. Hindmarsh, D., et al., Managing labour with a history of exercise induced anaphylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 167-168.

Samenvatting

Inspanningsgebonden anafylaxie is een zeldzame conditie die gekenmerkt wordt door het ontstaan van anafylactische symptomen veroorzaakt door inspanning. Voor zwangeren met een dergelijke voorgeschiedenis kan de bevalling dan ook een uitlokkende factor zijn. Een vaginale baring lijkt gerechtvaardigd onder toediening van hoge dosis steroïden, een antihistaminicum en primaire epidurale analgesie.

Trefwoorden

inspanningsgebonden anafylaxie, zwangerschap, bevalling

Summary

In this case report we describe a pregnant patient with Exercise-induced anaphylaxis is a rare condition characterized by the development of anaphylactic symptoms caused by exercise. For pregnant women with such a history, labour can therefore be a triggering factor. Vaginal delivery

appears to be warranted under the administration of high dose steroids, an antihistamine and primary epidural analgesia.

Keywords

exercise-induced anaphylaxis, pregnancy, labour

Contact

T. van Kolschooten, t.vankolschooten@cwz.nl
D.H. Schippers, d.schippers@cwz.nl

Verklaring belangenverstremgeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

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

Ghislaine Dekeunink is zesdejaars anios in cluster Maastricht. Ze is lid van de NVOG-commissie patiëntcommunicatie en beheert onder andere de social-mediakanalen van degynaecoloog.nl. Ze heeft een passie voor woordgrapjes en in haar vrije tijd verkent ze te voet het Zuid-Limburgse land met hond Ollie aan haar zijde.



Ghislaine Dekeunink

Hoe leuk is leuk echt?

Hoe vaak per dag hoor je het woord 'leuk'? Als je erop gaat letten, zul je je verbazen. En zeker als je vervolgens gaat bedenken of het ook écht leuk was. Als je de definitie van leuk opzoekt in de Van Dale vind je: 1) grappig (Wat een leuke opmerking) of 2) prettig stemmend ('Goh, dat was een leuk feest').

In de meerderheid van de gevallen wordt mijns inziens het woord leuk onjuist gebruikt. Het duurde even voor ik hier achter kwam. Ik zie me nog zitten bij een avondoverdracht op 5 december. Er komt een externe spreker iets vertellen over urine-incontinentie postpartum (een niet-leuk probleem). De voordracht duurde, duurde en duurde maar voort. Ik keek om me heen en zag iedereen afdwalen, op een telefoon kijken, denkend aan welke TC's nog moeten gebeuren, en ook denkend aan pakjesavond met de familie natuurlijk (dit is meestal wel leuk). Behoudens één leuk (= grappig) moment waarop deze spreker ging uitbeelden hoe je als vrouw je bekkenbodemploeg moest aanspannen door te doen alsof je een spaghetti'sliert opzuigt met je vagina, was deze presentatie absoluut niet leuk. Het was niet grappig, en zeker niet prettig. Echter werd er toch achteraf collectief gezegd: wat een leuke presentatie! Leuk gebracht! Leuk uitgezocht! Ik kon me niet in aan de indruk onttrekken dat er evident foutief gebruik was gemaakt van het woord leuk.

Dit moment was voor mij een eyeopener. Ik dacht dat ik heel abnormaal was dat ik de meerderheid van deze besprekingen (lees ook: audits, pathologiebesprekingen, MDO's, fertiliteitbespreking, cursussen, wetenschappelijke voordrachten, congressen, overdrachten, slecht voorbereide PICO's door ongeïnteresseerde co-assistenten) absoluut niet leuk vond (en vind). Wat ik ze wel vind is interessant en leerzaam. Ik denk dat deze twee woorden meer gepast zijn voor deze gelegenheden. Dit wil niet zeggen dat er geen leuke voordrachten bestaan, maar dan moet ik minstens één keer een beetje gegniffeld hebben. Het is ook meestal helemaal niet van belang of iets leuk is, besprekingen (zie voorgaande opsomming) moeten voor al Interessant en leerzaam zijn. Als het niet interessant is, haakt iedereen af, en als het niet leerzaam is dan ben je het doel voorbij gegaan van de bespreking.

Het is immers zo dat we met z'n allen ons leven lang willen leren. Maar we moeten ook met plezier naar ons werk willen blijven gaan. Als anios heb ik het daarmee soms wel moeilijk gehad. Om mij heen etaleerde de meerderheid van de collega's dat ze het zo leuk hadden, leuk dienst hadden gehad, leuk werkgroepje hadden, leuk onderzoek deden en een leuk praatje hadden gehoord. En ik vond dit dus veelal niet leuk en daardoor twijfelde ik of de gynaecologie wel mijn vak was. Hoewel ik eigenlijk mijn hart al verloren had. Om me heen zag ik echter wel een hele hoop worstelende collega's met twijfels. Twijfels over de werkdruk, diensten, werk-privébalans. Twijfels promoveren wanneer daar je hart niet ligt en twijfels over de toekomst.

Zouden deze twijfels misschien kunnen komen door de verwachtingen die we aan ons stellen? Dat alles maar leuk moet zijn? Sommige dingen zijn gewoon niet zo leuk, soms moet je je hoofd buigen en gewoon doorwerken. Soms moet je door de zure appel heen bijten bij een saaie complicatiebespreking, om er vervolgens met z'n allen iets van te leren en het voor de patiënten die nog gaan komen het beter te doen. Net als bevallen, dit is ook niet leuk, maar uiteindelijk krijg je er wel wat voor terug.

Ik denk dat we er goed aan doen om soms ook te laten zien dat iets niet leuk is, dat het soms ook gewoon shit, moeilijk en zwaar is. En dit is niet erg. Het geeft een realistischer beeld van ons vak, iets wat de toekomstige generatie dokters moet weten. Zeker in tijden van anios-schaarste.

Gelukkig is ons vak echter niet altijd kommer en kwel, en dus moeten we ook aan onze aankomende collega's laten zien dat we écht een LEUK vak hebben. Dus maak af en toe een grapje, ben eerlijk tegen jezelf en tegen anderen als het eens niet zo goed gaat of als je het even niet meer weet.

En laten we onze kennis van de Nederlandse taal gebruiken om andere bijvoeglijk naamwoorden te gebruiken om je dag te beschrijven.

PS In dit stuk komt het woord leuk zo'n 30 keer voor.

Risk factors for pelvic organ prolapse and surgical treatment of uterine descent

Promovendus **Sascha Schulten** | promotor **dr. K.B. Kluivers** | copromotoren **dr. H.W.F. van Eijndhoven, dr. M. Weemhoff** | 18-10-2022, Radboud Universiteit

Waar gaat je proefschrift over?

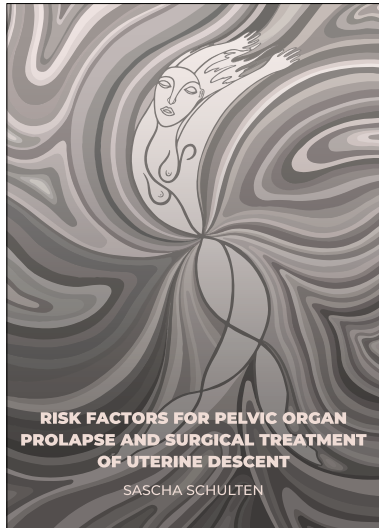
Mijn proefschrift gaat over de chirurgische behandeling van baarmoederverzakking en de risicofactoren voor het ontwikkelen van een verzakking of het terugkeren van de verzakking na een operatie.

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

Een van de belangrijkste lessen is het resultaat van de vijfjaars follow-up van de SAVE-U-trial. Deze resultaten laten zien dat vijf jaar na de operatie de sacrospinale fixatie niet onderdoet voor een vaginale hysterectomie met uterosacrale ligamentsuspensie in de chirurgische behandeling van uterusprolaps. Beide operaties geven vergelijkbare risico's op het terugkeren van de verzakking na de operatie, waarbij de sacrospinale fixatie in deze studie het net wat beter doet dan de vaginale hysterectomie. Anatomisch recidief van het apicale compartiment met balgevoel of re-operatie werd gevonden bij één vrouw na de sacrospinale fixatie en bij acht vrouwen na de vaginale hysterectomie (verschil -6,7%; 95% CI -12,8% tot -0,7%). Uit een secundaire analyse van deze resultaten blijkt dat de vaginale hysterectomie de kans op een recidief prolaps van de achterwand significant verhoogt. Deze informatie kan meegenomen worden in de counseling voor uterus besparen versus het verwijderen in geval van uterusprolaps.

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

Voor de individuele patiënt is het belangrijk om te weten dat indien zij een wens heeft tot behoud van de baarmoeder, er nu een gerechtvaardigde keus voor een baarmoederbesparende operatie gemaakt kan worden. Verder is het voor vrouwen belangrijk om te weten dat er verschillende risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van



een verzakking en een terugkeer van de verzakking. Op dit moment zijn we nog niet zover dat we patiënten met een hoog risico gemakkelijk kunnen identificeren, maar dit proefschrift heeft zeker bijgedragen aan de kennis rondom dit belangrijke onderwerp.

Wat is de meerwaarde van je onderzoek voor de maatschappij?

In mijn proefschrift staat het protocol voor de SAM-studie. In deze studie worden de gemodificeerde Manchester operatie en de sacrospinale fixatie met elkaar vergeleken. Deze twee chirurgische technieken zijn nog nooit in studieverband met elkaar vergeleken. De SAM-studie vergelijkt deze technieken op meerdere uitkomstmaten, waaronder samengesteld succes (anatomie, klachten en re-operatie), kwaliteit van leven en kosten. De resultaten van dit onderzoek zullen een betere counseling voor de patiënt mogelijk maken en gaan bijdragen aan de doelmatigheid van de zorg. De resultaten van de SAM studie zijn onlangs bekend gemaakt.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Mijn voorstel is tweeledig. Als eerste zijn er meer RCT's nodig met een lange

termijn follow-up, het liefst volgens dezelfde opzet als bijvoorbeeld de SAVE-U-trial. Vanuit de SAVE-U-trial weten we dat de sacrospinale fixatie een goede vaginale prolapsoperatie is. Nu blijft nog de vraag of er een verschil is tussen de Manchester operatie en sacrospinale fixatie. Hierop geeft de SAM studie antwoord. Omdat er een wildgroei is aan uitkomstmaten binnen het prolapsonderzoek, is het belangrijk dat vervolgstudies dezelfde uitkomstmaten gaan gebruiken. Als tweede zou er meer onderzoek gedaan moeten worden naar de risicofactoren voor het ontwikkelen of terugkeren van prolaps die modificeerbaar zijn. Ik denk daarbij aan studies waarbij patiënten stoppen met roken of gewicht verliezen voor de operatie. Op dit moment weten we namelijk nog niet of deze interventies zinvol zijn.

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

Een interessante vraag tijdens mijn verdediging was of de uitkomsten van het onderzoek anders zouden zijn geweest als kwaliteit van leven als primaire uitkomstmaat zou zijn gebruikt. Ik heb hierop geantwoord dat in de SAVE-U-trial beide operaties evengoed scoorden op kwaliteit van leven, dus dat de conclusie dan anders zou zijn geweest. Ondanks de waarde van het meten van kwaliteit van leven, is dit niet de aangewezen primaire uitkomstmaat voor het vergelijken van twee vormen van prolapschirurgie. Echter, het blijft wel een belangrijke secundaire uitkomstmaat, ook voor bijvoorbeeld analyse van de kostenutiliteit.

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

Onderzoek binnen de urogynaecologie

Van dierstudies tot grote multicenter trials

dr. N.E. Simons

drs. M.A. Lugthart

i.s.m. drs. L.R. van der Vaart (arts-onderzoeker en anios, Amsterdam UMC), drs. N.J.E. Osse (arts-onderzoeker en anios, Isala Zwolle), drs. E.V. Vodegel (arts-onderzoeker en gynaecoloog in opleiding, Amsterdam UMC), drs. A. Coolen (fellow urogynaecologie, Zuyderland Medisch Centrum), drs. A.M.J. Oudheusden (gynaecoloog met aandachtsgebied urogynaecologie, VieCuri), drs. K.W.J. Verhorstert (arts-onderzoeker, gynaecoloog in opleiding, Amsterdam UMC), drs. M. Wissing (arts-onderzoeker, Radboudumc), drs. M. Schonewille (arts-onderzoeker, Isala Zwolle), drs. E.C.A.M. van Swieten (gynaecoloog met aandachtsgebied urogynaecologie, Spaarne Gasthuis)

Dit jaar wordt van 21 juni tot en met 24 juni in Den Haag de 48e editie van het International Urogynaecological Association (IUGA)-congres georganiseerd. In Nederland wordt veel urogynaecologisch onderzoek gedaan, zowel klinisch, kwalitatief als basaal wetenschappelijk. In deze UNO besteden we aandacht aan recent gepubliceerd werk en lopende studies binnen de urogynaecologie.

Klinisch onderzoek

Tijdens het IUGA-congres 2022 in Austin, Texas, won de onderzoeksgroep van het Amsterdam UMC (Die-drich et al.) de prijs voor het beste abstract.¹ Zij onderzochten de rol van bacteriële kolonisatie bij vrouwen met transvaginale mesh-gerelateerde complicaties (MRC's). Met dit onderzoek poogden zij meer kennis te vergaren over pathofysiologie van MRC's, wat kan bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe, meer biocompatibele implantaten. Zij concludeerden dat er een verschil was in bacterie-aantal en -soorten tussen patiënten met MRC's en een referentiecohort. De resultaten ondersteunen de potentiële rol van bacteriële mesh kolonisatie in de ontwikkeling van MRC's. Het artikel is in maart 2023 gepubliceerd in de *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

PEOPLE

Afgelopen december 2022 publiceerde Van der Vaart et al. het PEOPLE (Pessary or Prolapse Surgery for symptomatic pelvic organ prolapse)-project in *Journal of the American Medical Association*.² In deze non-inferiority

multicenter randomized controlled trial (RCT) werd bij vrouwen met een symptomatische vaginale prolaps de effectiviteit van het pessarium met een operatie vergeleken. De primaire uitkomstmaat was een patiënt gerapporteerde verbetering na 24 maanden aan de hand van de Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) schaal. De auteurs concludeerden dat het pessarium niet voldeed aan de criteria voor non-inferioriteit. De onderzoeksgroep van het PEOPLE-project werkt momenteel aan een implementatieplan. Zij inventariseren potentiële belemmeringen en facilitators voor zowel de patiënten als zorgverleners als het aankomt op de behandeling voor een bekkenbodemprolaps. De resultaten zullen worden gebruikt om ondersteunende implementatietools te ontwikkelen, zoals bijvoorbeeld een calculator waarmee de kans op succesvolle behandeling wordt berekend aan de hand van een individueel profiel. Daarnaast werkt de onderzoeksgroep aan een predictiemodel voor het falen van pessariumtherapie of chirurgische interventie, zodat vrouwen in de toekomst beter voorgelicht kunnen worden over de behandeling van een bekkenbodemprolaps.

SALTO-2-trial

In de SALTO-2-trial worden twee behandelmethoden vergeleken voor een vaginatoprolaps met een POP-Q-stadium 2 en hoger. De laparoscopische sacrocolpopexie wordt vergeleken met de sacrospinale fixatie. Er wordt gekeken naar de ziektespecifieke kwaliteit van leven aan de hand het prolapsdomein van de *Urogenital Distress*

Inventory (UDI) vragenlijst. Het betreft een RCT en een prospectief cohort, gebaseerd op hetzelfde protocol, waarin respectievelijk 64 en 115 patiënten werden geïncludeerd tussen 2013 en 2019. De RCT werd voortijdig gestaakt (beoogd aantal inclusies was 106), omdat onvoldoende patiënten wilden deelnemen. Dit kwam voornamelijk door de voorkeur van patiënten voor een van de ingrepen en de angst voor een mesh. De onderzoeksgroep van de SALTO-2-trial is bezig met het publiceren van de data en zijn onderzaken gestart met de SALTO-2, 5 jaar follow up. De primaire uitkomstmaat voor de SALTO-2 follow up is ziektespecifieke kwaliteit van leven aan de hand van verscheidene vragenlijsten. De volgende vragenlijsten worden gebruikt: UDI, PGI-I, DDI (Defecatory Distress Inventory), IIQ (Incontinence Impact Questionnaire) en PISQ (Prolapse and Incontinence Sexual Questionnaire). Het domein 'genitale prolaps' van de UDI wordt gebruikt om de primaire uitkomstmaat te beantwoorden. Secundaire uitkomsten zijn anatomisch recidief aan de hand van de POP-Q, re-interventies en complicaties.

EVA-trial

Na prolapschirurgie zal gemiddeld één op de drie vrouwen op termijn te maken krijgen met een recidief prolaps. De behandeling hiervan gaat gepaard met hoge kosten en heeft daarnaast een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. De EVA-trial onderzoekt of het peri-operatief gebruik van vaginale oestrogenen bij primaire prolapschirurgie een gunstige effect heeft en zal leiden tot

afname in prolapsrecidieven met bijbehorende klachten. De EVA-trial is een dubbelblind, multicenter RCT waarbij de kosteneffectiviteit van peri-operatieve oestrogenen wordt vergeleken met een placebo. Er zijn 311 vrouwen geïncludeerd, waarvan de laatste follow-up in december 2022 heeft plaatsgevonden. De data worden op dit moment geanalyseerd en de resultaten worden dit voorjaar verwacht.

SDI-trial

De SDI-trial is een multicenter RCT met een non-inferiority design die de sacrospinale fixatie (unilaterale en directe fixatie) vergelijkt met de sacrocolpexie met BSC-mesh (indirecte en bilaterale fixatie). Vrouwen met een descensus uteri met stadium 2 of meer komen in aanmerking voor de studie. De hypothese is dat patiënten die een BSC-mesh krijgen, minder pijn hebben en minder kans op het krijgen van een recidief van het anterieure compartiment doordat de richting van de vagina minder verandert ten opzichte van de sacrospinale fixatie. Patiënten voor de SDI-trial worden geïncludeerd in de Bergman Kliniek, Isala, het Antonius en het Amphia Ziekenhuis. Tot nu toe zijn er 68/144 patiënten geïncludeerd.

SUI

In het Isala Zwolle loopt sinds januari 2021 een non-randomized patient preference trial naar het gebruik van bulkvormende middelen voor stressurine-incontinentie (SUI). Midurethrale slings zijn de gouden standaard voor de chirurgische behandeling van SUI met een effectiviteit van ongeveer 80%. Een andere behandeloptie is het gebruik van bulkvormende middelen met een effectiviteit van 64-74%. Hoewel bulkvormende middelen een lager complicatierisico hebben, worden ze met name gebruikt als een midurethrale sling geen optie is of onvoldoende effectief is gebleken. De studievraag is: wat is de voorkeur van patiënten bij de behandeling van stressincontinentie en de patiënttevredenheid bij het gebruik van de midurethrale sling (TVT Altis®) en Bulkamid®? De hypothese is dat het aanbieden van beide behandelopties gecombineerd met gestandaardiseerde counseling leidt tot een hoge patiënttevredenheid. De onderzoeksgroep hoopt inzicht te krijgen in de rol van Bulkamid® als eerste keus chirurgische behandeling voor stressincontinentie. Alle vrouwen tussen 18 en 80 jaar die zich presenteren op de polikliniek met objectief gemeten matige tot ernstige

SUI komen in aanmerking voor de studie. De primaire uitkomstmaat is patiënttevredenheid één jaar na behandeling, gemeten middels de PGI-I, secundaire uitkomstmaten zijn patiënttevredenheid na drie maanden, objectieve en subjectieve verbetering na drie maanden en jaar, adverse events, postoperatieve pijn en kosteneffectiviteit. Patiënten kiezen zelf welke behandeling zij wensen. Op dit moment zijn er 120 patiënten geïncludeerd. Op korte termijn zal de studie ook van start gaan in het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein.

SUPPORT-trial

Volgende maand zal de SUPPORT-trial (Superiority of Perineoplasty as concomitant surgical procedure during Pelvic Organ prolapse repair) van start gaan. De studie heeft goedkeuring van de Medisch Ethische Toetsing Commissie van het Amsterdam UMC en ligt nu bij lokale Medisch Ethische Commissies voor goedkeuring. In de SUPPORT-trial wordt gekeken of het toevoegen van een perineoplastiek als aanvullende ingreep bij een vaginale prolapsoperatie bij vrouwen met een hiatus genitilis van ≥ 4 en ≤ 7 centimeter een betere chirurgische uitkomst geeft en resul-

Tabel 1. Studies pijler Urogynaecologie

Studie	Design	Vraagstelling	Primaire uitkomstmaat	Inclusies
SALTO-2 follow-up	5 jaar follow-up van multicenter cohort met RCT	Wat is de ziektespecifieke kwaliteit van leven 5 jaar na sacrocolpexie versus sacrospinale fixatie in verband met vaginatoprolaps?	Ziekte specifieke kwaliteit van leven	Nvt
SDI trial	Multicenter RCT non-inferiority	Is de BSC-mesh non-inferior in chirurgisch succes in vergelijking met de sacrospinale fixatie bij vrouwen met een decensus uteri stadium 2 of meer?	Non-inferiority van BSC-mesh op chirurgisch succes (anatomisch herstel na 12 maanden). Verbetering van ziekte specifieke kwaliteit van leven na 12 maanden.	84 van de 114
SUPPORT	Multicenter prospectieve cohort studie	Resulteert het toevoegen van een perineoplastiek als aanvullende ingreep bij vaginale prolapschirurgie bij vrouwen met een hiatus genitilis ≥ 4 en ≤ 7 cm in een betere chirurgische uitkomst en kosteneffectiviteit na 24 maanden?	Chirurgisch succes gecombineerd met ziekte specifieke kwaliteit van leven na 24 maanden.	0 van de 288
Bulkvormende middelen voor stress urine incontinentie	Patient preference trial	Wat is bij patiënten met stress urine incontinentie de voorkeur en patiënt tevredenheid het gebruik van midurethrale sling (TVT Altis®) versus Bulkamid®	Patiënt tevredenheid na 12 maanden	120 van de 266
Besluitvorming stress urine incontinentie	Internationaal multicenter kwantitatief en kwalitatief onderzoek	Hoe wordt het besluitvormingsproces omtrent stress urine incontinentie door vrouwen ervaren?		
Hydrogel	Pre-klinische fase in dierstudies	Wat is de potentie van een hydrogel als additief bij native tissue repair in prolapschirurgie	Wondgenezing	

teert in een hogere kosteneffectiviteit. Een wijdere hiatus genitalis (level 3 defect) is geassocieerd met een grotere a priori kans op een prolaps en mogelijk ook met een hogere kans op recidief na prolapschirurgie. Er is niet bekend of correctie van de hiatus genitalis door middel van een perineoplastiek deze kans verkleint. In Nederland bestaat momenteel grote praktijkvariatie, waarbij er wisselend wordt gekozen voor het gelijktijdig uitvoeren van een perineoplastiek. Het betreft een prospectieve vergelijkende cohortstudie waarbij alle patiënten met een indicatie voor primaire vaginale prolapschirurgie met een hiatus genitalis van ≥ 4 en ≤ 7 centimeter kunnen worden geïncludeerd. Er wordt door de operateur samen met de patiënt gekozen voor het wel of niet uitvoeren van een perineoplastiek. Deze keuze wordt gemaakt vóórdat patiënte over de studie wordt geïnformeerd. De primaire uitkomstmaat is chirurgisch succes, gedefinieerd als een gecombineerde uitkomst met de volgende uitkomsten 1) het antwoord '(sterk) verbeterd' op een vragenlijst, 2) geen re-interventie in hetzelfde compartiment binnen twaalf maanden, 3) geen stadium 2 of meer prolaps in hetzelfde compartiment binnen twaalf maanden. Er moeten 288 vrouwen worden geïncludeerd om met 80% power superioriteit aan te tonen van de interventie (80% chirurgisch succes) versus controle (65% chirurgisch succes).

Kwalitatief onderzoek

In het Radboudumc wordt kwalitatief onderzoek gedaan naar chronische bekkenpijn, pijn in het bekken die zes maanden of langer aanwezig is. De klachten kunnen ontstaan vanuit verschillende orgaansystemen, onder andere gynaecologisch, urologisch, neurologisch, gastro-intestinaal, musculoskeletaal en psychosociaal.³ Vanuit de richtlijnen wordt bij dit syndroom een multidisciplinaire aanpak geadviseerd.⁴ In het Radboudumc is er een multidisciplinair team die deze patiëntengroep behandelt. Voor het zorgpad Chronische Bekkenpijn wordt de zorg die dit team levert geëvalueerd. De volgende studievragen worden beantwoord: Hoe kunnen we de zorg binnen

het zorgpad Chronische Bekkenpijn volgens zorgverleners optimaliseren? Hoe kunnen we volgens patiënten met chronische bekkenpijn de zorg binnen het zorgpad Chronische Bekkenpijn optimaliseren? Er wordt met de studie gekeken naar de voorkeuren en verbeterpunten van patiënten en zorgverleners. De deelnemers zijn geïncludeerd en de focusgroepen zijn uitgevoerd. De data worden op dit moment geanalyseerd en verwerkt.

Shared decision making SUI

Er bestaan verscheidene effectieve behandelingen voor SUI. Deze worden door de arts en patiënt afgewogen, waarna er een beslissing wordt gemaakt. De meeste patiënten beslissen het liefst samen middels shared decision making (SDM)⁴, maar er is nog weinig bekend over hoe patiënten deze besluitvorming ervaren en wat de wensen zijn van deze specifieke patiëntpopulatie. In het Isala in Zwolle, en binnenkort ook in Engeland en in Canada, wordt onderzocht hoe het besluitvormingsproces omtrent SUI door vrouwen wordt ervaren. Het betreft een internationale multicenter mixed methods studie. Vrouwen met SUI worden uitgenodigd om mee te doen met de gehele studie of met één onderdeel. Kwantitatief wordt, door middel van audio-opnames, het huidige gebruik van SDM in de spreekkamer geobjectiveerd en worden de wensen van de patiënt vooraf en haar ervaringen achteraf gemeten met de Control Preferences Scale (CPS) vragenlijst. Middels kwalitatieve interviews wordt hier dieper op ingegaan en factoren geïdentificeerd die van belang zijn voor het maken van deze behandelkeuze. Alle vrouwen krijgen verder de standaardzorg. Er worden ten minste drie specialisten per land geïncludeerd, met ten minste tien patiënten per specialist. Voor het kwalitatieve onderzoek vindt purposive sampling plaats totdat datasaturatie is bereikt, over het algemeen zijn dat vijftien tot twintig inclusies. De studie in Nederland loopt volgens schema, waarbij de eerste interviews zijn gehouden en spreekuren zijn ingepland.

Basaal/translatieel onderzoek

De onderzoeksgroep urogynaecologie Amsterdam UMC is een samenwerking aangegaan met de Radboud Universiteit (IMM) om de potentie van een hydrogel (polyisocyanide, PIC) als additief bij native tissue repair in prolaps chirurgie te bestuderen in de preklinische fase. Het doel is om het risico op terugkeer van een prolaps te verkleinen door de genezing van beschadigd weefsel in de bekkenbodem te stimuleren. De strategie is om de hydrogel te gebruiken als een bioactief injecteerbaar supplement, dat bij contact met het vaginale weefsel de heling bevordert. Daartoe bevat de hydrogel een groeifactor en/of hormoon. In de huidige studie wordt de hydrogel in het laboratorium en in diermodellen onderzocht, alvorens het in aanmerking komt voor gebruik in patiënten. Uitkomsten van de wondgenezing kunnen we inmiddels verbeteren in een laboratorium setting (in vitro) door de concentratie van chemische factoren aan te passen. Momenteel wordt de gel in een klein en groot dier getest (konijnen en schapen, respectievelijk), wat inzicht geeft in de invloed van de gel op wondheling in een fysiologisch model. Deze in vivo fase maakt de vertaalslag naar effectiviteit in de patiënt kleiner.

Referenties

1. Diedrich CM, Verhorstert KWJ, Riool M, Schuster H, de Boer L, Kikhney J, et al. Transvaginal Mesh-related Complications and the Potential Role of Bacterial Colonization: An Exploratory Observational Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(3):205-15.
2. Vaart LR van der, Vollebregt A, Milani AL, Lagro-Janssen AL, Duijnhoven RG, Roovers JWR, et al. Effect of Pessary vs Surgery on Patient-Reported Improvement in Patients With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;328(23):2312-23.
3. Engeler, D. (Chair) APB BB, J. Birch (Patient Advocate) JB, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira SE, J. Hughes, E.J. Messelink (Vice-chair) RAP, M.L. van Poelgeest (Patient Advocate) VT, Williams ACdC. EAU guidelines on Chronic Pelvic Pain. 2022.
4. Richtlijn Chronische Bekkenpijn. 2021.
5. Jackson JL, Storch D, Jackson W, Becher D, O'Malley PG. Direct-Observation Cohort Study of Shared Decision Making in a Primary Care Clinic. *Med Decis Making.* 2020;40(6):756-65.

Placenta circumvallata

dr. L.E. van der Meeren *perinataal patholoog, LUMC en Erasmus MC*
 dr. M.L.P. van der Hoorn *gynaecoloog-perinatoloog, LUMC*

Dit jaar biedt het NTOG ruimte aan een aantal casussen placentapathologie. Hierbij wordt kort een casus beschreven, gevolgd door beschrijving van de echoscopie, macroscopie en microscopie; alle verduidelijkt met foto's. Wilt u ook een casus insturen voor deze rubriek? Mail dan naar: mlpvanderhoorn@lumc.nl

Casus

G3P2 met twee ongecompliceerd verlopen zwangerschappen in de voorgeschiedenis. Bij 16 weken werd een afwijkend gezien bij een pretecho, meest lijkend op een placenta circumvallata/placenta 'extrachorialis'. Gedurende de zwangerschap had zij meerdere malen vaginaal bloedverlies en bij 26 weken prematuur gebroken vliezen bij een partiële abruptio en stilstand groei. Bij 28 weken was er een abnormaal CTG waarvoor een sectio werd verricht. Er was een afwijkende placenta met opvallend veel debris (mogelijk oud bloed of losliggend placenta weefsel). Er werd een meisje geboren van 910 gram (p2.3).

Echoscopie placenta 16 weken

De rand van de placenta is verdikt en op operoerd richting het centrale gedeelte van de placenta (foto 1). De rand van de placenta ligt niet meer tegen de uteruswand aan. In een echodoorsnede richting de marginale kant van de placenta oogt de opstaande rand als een band (foto 2).



Foto 1. Transabdominale echo bij 16 weken zwangerschapsduur. Opstaande rand van de placenta (pijlen).

Pathologie

Gefragmenteerde placenta, gewicht 226 gram (conform P25-P50) met een paracentrale navelstrenginsertie. Er is een abnormale insertie van de vliezen met een opstaande licht gelige perifere ring die niet reikt tot aan de rand van de placenta (foto 3). Op snede aan een zijde hemorragische veranderingen en bloedingen, passend bij een partiële abruptio (microscopisch bevestigd).

Conclusie

Placenta circumvallata, klinisch geassocieerd met foetale groeivertraging, bloedverlies, abruptio, vroegtijdig breken van de vliezen en (iatrogene) premature partus.

Achtergrond placenta circumvallata

Differentiaal diagnostisch kan er gedacht worden aan synechia (amniotic sheet) waarbij de vliezen aan de uteruswand zitten, amniotic bands waarbij de vliezen aan de foetus vast zitten of een uterus septum. Bij een placenta circumvallata is er een abnormale insertie van de vliezen waarbij de choriaalplaat inclusief de foetale vaten niet tot de rand van de placenta reikt (foto 4). Daardoor is de choriaalplaat kleiner dan de basale/maternale zijde. Ondanks verschillende hypothesen is de exacte etiologie van een placenta circumvallata nog niet duidelijk. De opstaande verdikte rand is opgebouwd



Foto 2. Transabdominale echo bij 16 weken zwangerschapsduur. In een vlak richting de marginale zijde van de placenta oogt de opstaande rand als een band (ster).

uit fibrine, bloed en macrofagen met ijzerhoudende macrofagen en is vanaf 14-15 weken zwangerschapsduur echografisch zichtbaar. Er is een sterk verhoogde kans op vroeggeboorte als gevolg van abruptio, foetale groeirestrictie en vroegtijdig breken van de vliezen met chorioamnionitis.^{1,2} De diagnose wordt vaak post partum op basis van de macroscopie gesteld. Wanneer antepartum echografisch de diagnose wordt gesteld en meer dan twee derde van de placenta is aangedaan worden groeiecho's geadviseerd.

Referenties

1. Benirschke, K., Burton, G.J., Baergen, R.N. (2012). Anatomy and Pathology of the Placental Membranes. In: Pathology of the Human Placenta. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23941-0_11
2. H. Taniguchi, S. Aoki, K. Sakamaki, K. Kurasawa, M. Okuda, T. Takahashi, F. Hirahara. *Obstet Gynecol Int.* 2014; 2014: 986230. doi: 10.1155/2014/986230. Epub 2014 Nov 13.

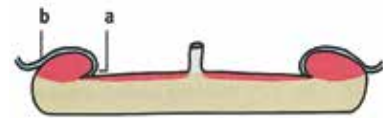


Foto 4. Illustratie van een abnormale insertie van de vliezen bij een placenta circumvallata (a) met fibrinedepositie en bloed aan de rand (rood) in plaats van een normale insertie van de vliezen (b). (Courtesy of G. Turowski, *Clinical Pathology of the Placenta*).

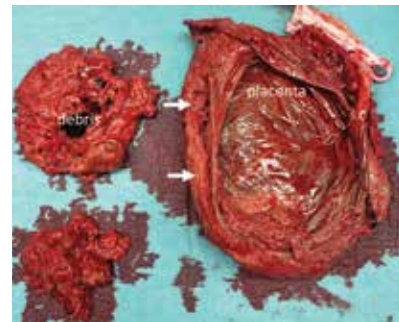


Foto 3. Macroscopie van de placenta. Rondom de placenta is een verdikte rand te zien (pijlen). Links op de foto het losse debris, dd placenta weefsel/oud stolsel.

Kwaliteit van fertiliteitszorg

Marjolein Grömminger *communicatie & voorlichting Freya*

Veel aspecten dragen bij aan de beleving van de kwaliteit van de geboden fertiliteitszorg. Het ligt voor de hand om correct medisch handelen als de belangrijkste kwaliteitsaspect aan te merken. Toch wordt dit door de fertiliteitspatiënt maar beperkt genoemd als belangrijkste kwaliteitscomponent. Voor veel patiënten is dit eerder een randvoorwaarde; een vanzelfsprekendheid. Met die medische zorg zit het wel goed (een compliment aan alle artsen!). Het verschil in kwaliteit maak je op andere vlakken.

Kostbaarste wens

Het échte verschil wordt gemaakt in de bejegening en communicatie. De patiënt legt zijn kostbaarste wens - een kind - in handen van medici. Ieder woord, ieder gebaar, iedere uiting van u en uw collega's kan het verschil maken. In positieve maar ook in negatieve zin. De impact van deze communicatie reikt verder dan de momenten van onderzoek of de behandeling in het ziekenhuis. De uitkomst van het traject is immers levensbepalend: als er een kind komt, maar zeker ook als dat kind niet komt, staat het leven van de patiënt op de kop. De manier van communiceren en de bejegening gedurende dit veeleisende traject wordt door een ruime meerderheid van onze achterban aangemerkt als het belangrijkste kwaliteitsaspect. Omdat dit een containerbegrip is, zoom ik graag in op enkele concrete momenten waarop u het verschil kunt maken.

Terughoudendheid introductie nieuwe technieken

Nederland wordt door de fertiliteitspatiënt nogal eens gezien als terughoudend als het gaat om het invoeren van nieuwe technieken of het uitvoeren van aanvullende onderzoeken. Waar het buitenland bepaalde technieken heeft omarmd, wordt dit in Nederland (nog) niet aangeboden. Hier kunnen goede redenen voor zijn. Bijvoorbeeld

omdat de techniek bewezen geen meerwaarde heeft. Hier kom ik opnieuw bij het aspect communicatie. Als de redenen om deze technieken niet aan te bieden steekhoudend zijn, dan moet dit uit te leggen zijn aan de patiënt. Op een zodanige manier dat deze hierdoor overtuigd is. Een simpel 'we weten niet of het werkt, dus doen we het niet' zal door de patiënt niet gezien worden als valide argument.

Niet bewezen effectief versus bewezen niet effectief

In aansluiting op het bovenstaande punt, wordt vaak aangehaald dat een bepaalde behandeling niet bewezen effectief is. Dit argument kan pas met succes worden aangedragen als de claim verder gaat: als is aangetoond dat de behandeling bewezen niet-effectief is. Het eerste laat ruimte voor onduidelijkheid en verschil in inzicht; het tweede (in principe) niet. Ontbrekend bewijs? Tijd voor aanvullend onderzoek om de kennis op dit vlak aan te vullen. Hiertoe zouden in Nederland ruimere mogelijkheden moeten komen voor wetenschappelijke trials. Blijkt een interventie (onderzoek of behandeling) niet effectief? Dan moeten we dit uiteraard niet willen toepassen. Dit geeft wél een sluitend verhaal waarmee de patiënt uitgelegd kan worden waarom hiervoor in Nederland niet wordt gekozen. Blijkt uit onderzoek dat een interventie wel effectief is, dan moet het onderzoeks- of behandelaanbod verruimd kunnen worden, passend binnen het Integraal Zorgakkoord.

Vergeet de partner niet

Een fertiliteitsbehandeling draait doorgaans om de vrouw. Deze focus is vanuit medisch oogpunt logisch. Het medisch handelen is weliswaar een belangrijk onderdeel, maar de kindwens behelst veel meer. De partner voelt zich vaak aan de zijlijn staan. Actief beleid op het betrekken van de partner in het gehele traject verdient

aanbeveling en zal zonder twijfel bijdragen aan een meer positieve kwaliteitsbeleving van beide partners.

Open communicatielijnen

In deze tijd oriënteren patiënten zich online. Het is niet verrassend dat behandelopties van buiten de landsgrenzen hen bereiken. Het aanbod kan aantrekkelijk zijn, zeker als dit wordt ondersteund door positieve ervaringen van andere patiënten. Creëer een sfeer waarin de patiënt vragen en overwegingen met u deelt. Is de weg naar het buitenland om welke reden dan ook een goede optie voor de patiënt in kwestie? Dan mag ook dit uw advies zijn. Net zoals u een patiënt met een specifieke diagnose doorstuurt naar een collega-ziekenhuis waar de kennis en behandeling optimaal is.

Vinger aan de pols

Blijf gedurende het fertiliteitstraject in contact met uw patiënt. Alleen dan weet u wat er speelt en kan samen beslissen tot zijn recht komen. Schuw in deze gesprekken het onderwerp buitenland en/of de minder voor de hand liggende mogelijkheden niet. Veel patiënten nemen alle opties mee in hun overwegingen. Uitsluitend door vinger aan de pols te houden, weet u welke beweegredenen hij/zij heeft en kunt u in gezamenlijkheid het pad bepalen dat voor deze unieke patiënt het juiste is. Ook als dit buiten uw ziekenhuis of in bepaalde gevallen buiten de landsgrenzen is.

Grenzen aan behandelen

Daarnaast is het goed om het gesprek aan te gaan over grenzen en belastbaarheid. Hoe groot de kindwens ook is, er kan een moment komen dat een patiënt wil stoppen met behandelen. Een vruchtbaarheidstraject wordt vaak ervaren als een trein die doordert. Uitstappen is moeilijk. In het kader van samen beslissen mag de stoppen-optie niet ontbreken. Het vergt kracht om een traject af te

ronden als er medisch gezien nog kansen zijn.

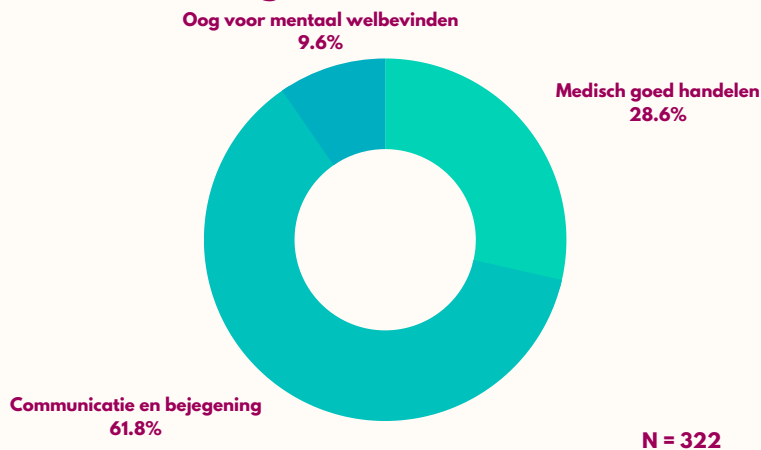
Psychische gevolgen

Zorgverleners die de patiënt met compassie bejegenen en op een open manier communiceren, kunnen een groot verschil maken. Het kan helpen voorkomen dat mensen letterlijk en figuurlijk grenzen overgaan en ook dat de - nog te weinig onderkende - psychische gevolgen van een traject langdurig aanhouden.

Freya

En *last but not least*: verwijs uw patiënt door naar Freya. Freya biedt een breed scala aan diensten, waaronder betrouwbare informatie, e-trainingen, aandacht voor het psychosociaal welzijn en diverse manieren voor online en offline lotgenotencontact.

Welk aspect draagt voor jou het meest bij aan de kwaliteit van fertiliteitszorg?



Reactie op 'Kwaliteit van fertiliteitszorg'

VPG-redactie



De deelredactie voortplantingsgeneeskunde van de NTOG is Freya erkentelijk voor het heldere artikel over de noodzaak van goede communicatie in de fertiliteitszorg tussen arts en patiënt. Onze collega's kennende zal het advies zeker ter harte worden genomen.

Artsen bevinden zich in een spagaat. Enerzijds wordt hen opgedragen om alleen zinnige zorg te leveren en kosten beheersen, anderzijds moeten zij tot een gedeeld besluit te komen met de patiënt. Het blijkt echter vaak dat de patiënt meer wil dan alleen zinnige zorg. Dit is precies waar de schoen knelt.

In tegenstelling tot de meeste omliggende landen wordt in Nederland fertiliteitszorg volledig vergoed. Hier is hard voor gestreden. Om het vergoede zorg te houden zijn er landelijk afspraken gemaakt om de betaalbaarheid te

waarborgen. Deze afspraken bestonden onder andere uit het aantal meerlingen na IVF en IUI te verminderen. Dit is uitstekend gelukt, zelfs zwangerschapskansen na introductie van het nieuwe beleid zijn groter geworden (www.nvog voor ivf-cijfers). Met andere worden, wij leveren vergoede, veilige en efficiënte zorg.

Soms kijken we met lede ogen toe dat onze buitenlandse collega's de hemel worden ingeprezen. Vanuit het perspectief van de patiënt is in het buitenland alles beter en er is altijd aanvullend onderzoek of behandeling mogelijk ongeacht of dit bewezen zinnige zorg is. Om de zorg toegankelijk en betaalbaar te houden, leveren wij niet alleen zinnige zorg, maar steken wij ook veel tijd en energie in onderzoek om onze kennis en zinnige zorg uit te bereiden. Helaas met vaak (te) weinig financiële middelen. Medisch zinvolle en bewezen handelingen verwelkomen

wij ten zeerste, maar goed bewijs leveren voor nieuwe interventies kost tijd.

Kortom, het is een groot goed dat fertiliteitszorg voor iedereen in Nederland beschikbaar is. Als beroepsgroep vinden wij het belangrijk om dit zo te houden. Goede communicatie met de patiënt is belangrijk om deze boodschap zorgvuldig over te kunnen brengen.



Pessarium versus chirurgie bij vaginale verzakking



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

Een vaginale verzakking is een veelvoorkomend probleem. De prevalentie van een symptomatische vaginale prolaps in een Nederlandse studie is 8,3%.¹ Met een toenemende levensverwachting zal de incidentie van een vaginale verzakking stijgen.

Tot de effectieve behandel mogelijkheden van een symptomatische prolaps stadium ≥ 2 behoren een pessarium en prolapschirurgie. Vergelijkende studies tussen pessarium en chirurgie zijn echter schaars, hebben een korte follow-up en zijn heterogeen in design, waardoor aanbevelingen voor de beste behandel mogelijkheden speculatief blijven. Daarom is het PEOPLE-project opgezet waarbij een pessarium met chirurgie wordt vergeleken voor vrouwen met een symptomatische vaginale verzakking. De studie bestaat uit een observationeel cohort waarin vrouwen een eigen keuze maken (gepubliceerd in de editie april 2022) en een gerandomiseerde studie (RCT).²⁻⁴ Primaire conclusies uit de observationele cohortstudie waren dat er na chirurgie significant meer subjectieve verbetering wordt gerapporteerd en dat een op de vijf vrouwen binnen twee jaar van pessarium naar chirurgie switcht met als meest voorkomende reden expulsie van het pessarium.²

De RCT betreft een multicenter non-inferioriteitsstudie waaraan 21 centra deelnamen. In de RCT werden vrouwen met een symptomatische vaginale verzakking stadium ≥ 2 geïnccludeerd. Vrouwen moesten een pessarium-fittingtest ondergaan, zodat alleen die vrouwen geïnccludeerd werden die geschikt waren voor beide behandelmethoden.

Er werden 440 vrouwen geïnccludeerd waarvan 218 werden gerandomiseerd voor pessarium en 222 voor chirurgie. Na 24 maanden werd een subjectieve verbetering gerapporteerd door 76,3% van de vrouwen na een pessarium en door 81,5% van de vrouwen na chirurgie (risk difference -6,1% [1-sided 95%CI, -12,7 tot ∞]; P-waarde voor non-inferioriteit 0,16). De conclusie is dat non-inferioriteit niet kon worden aange-

toond. De cross-over van pessarium naar chirurgie was hoog; 54,1% van de vrouwen werd alsnog geopereerd binnen twee jaar tijd, met als meest voorkomende reden expulsie van het pessarium. De meest voorkomende complicatie bij een pessarium was discomfort (42,7%) versus een urineweginfectie (9%) na chirurgie. Concluderend, na twee jaar is twee op de drie vrouwen nog tevreden met een pessarium versus vier op de vijf vrouwen na chirurgie. Pessariumbehandeling is niet non-inferieur aan chirurgie. Voor vrouwen die geen voorkeur hebben voor behandeling is de kans in een specialistische populatie dat zij alsnog geopereerd worden na start met een pessarium ongeveer 50%.

L.R. van der Vaart

Referenties

1. Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, Steegers-Theunissen RP, Burger CW, Vierhout ME. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Sep;20(9):1037-45.
2. van der Vaart LR, Vollebregt A, Milani AL, Lagro-Janssen AL, Duijnhoven RG, Roovers JP, Van der Vaart CH. Pessary or surgery for a symptomatic pelvic organ prolapse: the PEOPLE study, a multicentre prospective cohort study. *BJOG.* 2022 Apr;129(5):820-829.
3. van der Vaart LR, Vollebregt A, Pruijssers B, Milani AL, Lagro-Janssen AL, Roovers JWR, van der Vaart CH. Female Sexual Functioning in Women With a Symptomatic Pelvic Organ Prolapse; A Multicenter Prospective Comparative Study Between Pessary and Surgery. *J Sex Med.* 2022 Feb;19(2):270-279.
4. van der Vaart LR, Vollebregt A, Milani AL, Lagro-Janssen AL, Duijnhoven RG, Roovers JWR, van der Vaart CH. Effect of Pessary vs Surgery on Patient-Reported Improvement in Patients With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Dec 20;328(23):2312-2323

Lokale anesthesie tegen postoperatieve pijn

Wondinfiltratie met lokale anesthesie bij een sectio reduceert postoperatieve pijn en opioïdengebruik, concludeert een Israelische groep op basis van hun gerandomiseerde studie in de *JAMA*.⁵ Daarentegen lijkt lokale anesthesie in

het transversus abdominus vlak geen effect te hebben bij een laparotomie.⁶ Waarom verschillen deze resultaten? En helpt lokaal in de wond nou wel of niet?

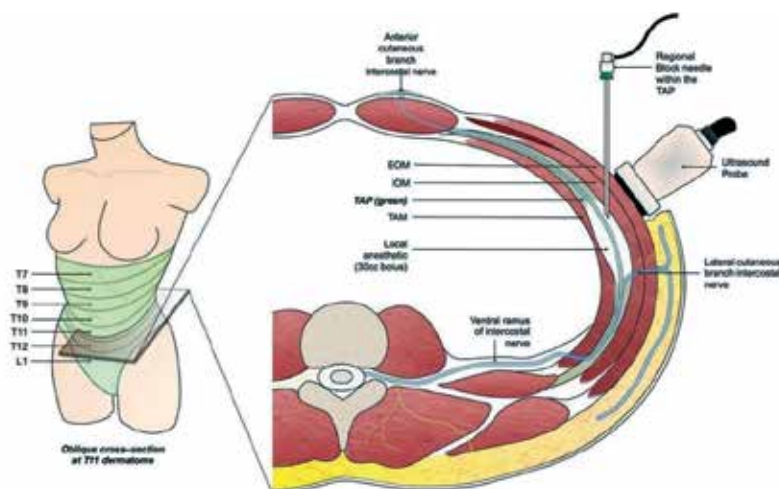
In de Israelische studie werden in totaal 288 vrouwen gerandomiseerd die een primaire sectio via een pfnanestiel zouden ondergaan. Zij kregen voor het sluiten van de wond subcutaan 15 ml bupivacaine met adrenaline in iedere zijde. De vrouwen die de lokale anesthesie hadden gekregen, hadden minder vaak een VAS[>] vier na 2 uur (7,7% versus 15,2%, p 0,05) en hadden minder vaak opioïden nodig (13,3% versus 25,5% in de controlegroep, p 0,009). Deze resultaten komen overeen met de conclusie van een eerdere Cochrane review.⁷

Het effect van lokale anesthesie in het 'transversus abdominis plane' (TAP) werd in Canada onderzocht in 79 vrouwen die werden geopereerd via een mediane incisie in verband met een (mogelijk) gynaecologische maligniteit. Zij kregen voor sluiten van de fascie 40 ml bupivacaine of fysiologisch zout (placebo) in het vlak tussen de m. transversus abdominis en m. obliquus internus (figuur 1).

Er waren in deze studie postoperatief geen verschillen in VAS-scores na 4 uur (3,1 versus 3,1 in de placebogroep) of in de hoeveelheden morfine die nodig waren (98 versus 101 ml). Eerdere studies naar TAP-blokkades vonden wel effect, onder andere bij pfnanestiel-incisies.⁸ In de Canadese studie werd mogelijk geen effect gevonden omdat de patiënten die het block kregen vaker bovenbuiks-chirurgie ondergingen (15,8% versus 4,9% in de placebogroep). Verder was bij 38% van de deelnemers de mediane incisie verlengd naar supra-umbilicaal. De lokale anesthesie bereikte dus maar een deel van het (uitgebreide) wondgebied.

Daarnaast werd de TAP-blokkade in de meeste andere studies onder echogeleide verricht door de anesthesist, terwijl dat in de Canadese studie zonder echo door de operateur werd gedaan.⁸ Mogelijk dat de blokkade in de Canadese studie niet helemaal op de optimale plek werd gelegd. Kortom: het soort incisie, de plek van de lokale anesthesie en de uitgebreid-

Figuur 1. Lokale anesthesie in het 'transversus abdominis plane' (TAP)



heid van de operatie lijken verschil te maken voor het effect van lokale anesthesie op postoperatieve pijn. Een TAP-blokkade helpt niet altijd bij een mediale incisie, maar lokale anesthesie in de wond lijkt wel effectief na een pfnenstiel-incisie.

FV

Referenties

- Garmi G, Parasol M, Zafran N, et al. Efficacy of Single Wound Infiltration With Bupivacaine and Adrenaline During Cesarean Delivery for Reduction of Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11)
- Bernard L, Lavecchia M, Trepanier MG, et al. A double blinded, randomized trial comparing surgeon-administered transversus abdominis plane (TAP) block with placebo after midline laparotomy in gynecologic oncology surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.010>.
- Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3)
- Zhao X, Tong Y, Ren H, et al. Transversus abdominis plane block for 527 postoperative analgesia after laparoscopic surgery: a systematic review and 528 meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2966-2975.

HOTEL-studie: monitoring thuis of in het ziekenhuis bij gecompliceerde zwangerschap?

Ongeveer 10 procent van de zwangeren wordt tijdens de zwangerschap opgeno-

men vanwege complicaties, zoals prematuur gebroken vliezen, pre-eclampsie (PE) of foetale groeirestrictie (FGR).

Tijdens deze opname worden maternale en foetale parameters gecontroleerd, vaak tot aan de bevalling. Deze opnames zijn belastend voor de zwangere en haar steunsysteem maar ook voor de zorg met betrekking tot personeel en kosten. In de HOTEL-studie (Hospital care versus TELEmonitoring) hebben we klinische opname vergeleken met telemonitoring met CTG-, bloeddruk- en temperatuurmetingen thuis bij zwangeren met een indicatie voor dagelijkse monitoring vanwege een complicatie.⁹

In deze gerandomiseerde studie in zes Nederlandse ziekenhuizen werden tweehonderd zwangeren geïncludeerd met pre-eclampsie, PPRM, FGR, herhaaldelijk minder leven voelen, een foetale afwijking of IUVD in de voorgeschiedenis. Randomisatie vond plaats tussen klinische opname of telemonitoring, waarbij de zwangere zelf thuis dagelijks een CTG maakte (en zo nodig bloeddruk en temperatuur mat). De metingen werden digitaal verzonden en dagelijks beoordeeld in het ziekenhuis, waarna er telefonisch contact was over klachten, resultaten van de metingen en het toekomstig beleid. De primaire uitkomstmaat was een gecombineerde *adverse perinatal outcome* van mortaliteit, $pH < 7,05$ of Apgar bij 5 min < 7 , NICU-opname, maternale morbiditeit en sectio caesarea. Secundaire uitkomsten waren mentale gezondheid en patientervaringen en kosten van zorg.

Opzet van de studie was een non-inferiority studie om de twee groepen te vergelijken.

De primaire uitkomstmaat trad op in 31/100 (31%) deelnemers in de telemonitoringgroep en 40/100 (40%) in de opnamegroep. Hiermee lag het risicoverschil 10,3% lager in de telemonitoringgroep (betrouwbaarheidsinterval -22,4 - 2,2) en werd non-inferiority van de telemonitoringstrategie aangetoond. Het betrof een hoog-risicogroep met vergelijkbare incidentie tussen telemonitoring en ziekenhuisopname ten aanzien van het voorkomen van NICU-opnames (18% versus 20%), eclampsie (1 versus 2%), IUVD (1 versus 0%), neonatale mortaliteit (1 versus 2%) en asfyxie (8 versus 8%). Deelnemers in de telemonitoringgroep scoorden op drie verschillende vragenlijsten significant hoger op tevredenheid van zorg dan opgenomen deelnemers (Patient Participation and Satisfaction Questionnaire, tevredenheidsscore en cijfer voor zorg). Er was geen verschil in mentale gezondheid, beoordeeld middels vragenlijsten (STAI, EPDS, EQ5D). Tevens was er een significante kostenvermindering in de telemonitoringgroep van 28%, met name gedreven door een verschil in kosten voor opnamedagen in het antenatale gedeelte.

Telemonitoring in een hoog-risicozwangerschap wordt tegenwoordig al in een heel aantal Nederlandse ziekenhuizen aangeboden. Dit is de eerste studie waarbij wordt aangetoond dat telemonitoring een acceptabel alternatief kan zijn voor klinische opname in deze patiëntengroep, waarbij patiënten meer tevredenheid aangeven in het geval van telemonitoring, en de kosten van zorg bovendien lager zijn.

HvdH

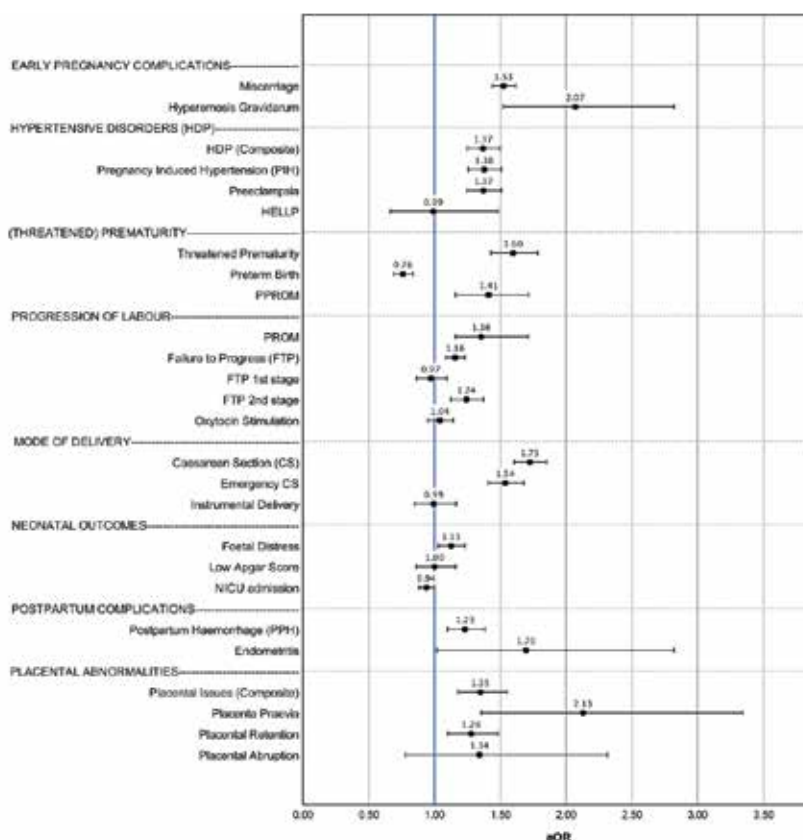
Referentie

- Mireille N Bekker, Maria P H Koster, Willem R Keusters, Wessel Ganzevoort, Jiska M de Haan-Jebbink, Koen L Deurloo, Laura Seeber, David P van der Ham, Nicolaas P A Zuithoff, Geert W J Frederix, Josephus F M van den Heuvel, Arie Franx, Home telemonitoring versus hospital care in complicated pregnancies in the Netherlands: a randomised, controlled non-inferiority trial (HoTeL), *The Lancet Digital Health*, Volume 5, Issue 3, 2023, Pages e116-e124.

ADENO-studie: effect van adenomyose op obstetrische en neonatale uitkomsten

Recente onderzoeken tonen mogelijk een verband aan tussen adenomyose en een hoger voorkomen van obstetrische complicaties. De studies die zijn gedaan zijn echter met een klein aantal patiënten verricht of de adenomyose is niet op een betrouwbare manier vastgesteld. Om deze reden hebben wij een retrospectieve studie op Nederlands populatieniveau verricht naar obstetrische en neonatale uitkomsten bij vrouwen met histologisch bevestigde adenomyose. Vrouwen tussen de 18 en 50 jaar met histologisch bevestigde adenomyose werden geselecteerd vanuit de landelijke PALGA-database vanaf het jaar 1995. Vervolgens werden ze anoniem gekoppeld via het Centraal Bureau voor de Statistiek aan het landelijke Perined-register. De zwangerschapsuitkomsten van vrouwen met adenomyose werden vervolgens vergeleken met die van de algemene Nederlandse populatie. Uiteindelijk zijn de zwangerschapsuitkomsten van 7.925 vrouwen met adenomyose vergeleken met die van 4.615.803 vrouwen zonder adenomyose. Diverse zowel obstetrische als neonatale uitkomsten werden onderzocht, onder andere modus partus, vroeggeboorte, placentaire problematiek (praevia, abruptio, retentio), hypertensieve aandoeningen, foetale groeivertraging en dysmaturiteit, fluxus, neonatale asfyxie en noodzaak tot NICU-opname. Een multivariate logistische regressieanalyse werd verricht om zwangerschapsuitkomsten te vergelijken, en hiermee *adjusted Odds Ratio's* (aOR, met 95% betrouwbaarheidsinterval) te berekenen. Uitkomsten werden gecorrigeerd voor maternale leeftijd, pariteit, etniciteit, jaar van geboorte, wijze begin baring, hypertensieve aandoeningen in de voorgeschiedenis, meerlingzwangerschap en lage socio-economische status. Een groot aantal uitkomsten kwam significant vaker voor bij vrouwen met adenomyose: aOR van 1,37 (95% CI 1,25-1,50) voor hypertensieve aandoeningen, een aOR van 1,37 (95% CI 1,25-1,51) voor pre-eclampsie, en een aOR

Figuur 2. aOR's voor obstetrische en neonatale uitkomsten bij Nederlandse vrouwen met adenomyose versus de algemene Nederlandse populatie



van 1,15 (95% CI 1,07-1,25) voor dysmaturiteit. Tevens een aOR van 1,54 (95% CI 1,41-1,68) voor secundaire sectio, een aOR van 1,24 (95% CI 1,12-1,37) voor niet vorderende ontsluiting, een aOR van 1,28 (95% CI 1,10-1,48) voor retentio placenta en een aOR van 1,23 (95% CI 1,10-1,38) voor fluxus. Er was geen significant verhoogd optreden van HELLP, eclampsie, abruptio placenta of kunstverlossing.

Dit is de grootste studie die zwangerschapsuitkomsten heeft bekeken bij vrouwen met histologisch bevestigde adenomyose. Wij vonden een significante associatie tussen adenomyose en een groot aantal obstetrische complicaties. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door een verstoorde uteriene contractiliteit en placentaire invasie bij vrouwen met adenomyose. Omdat bij de minderheid van vrouwen met adenomyose uiteindelijk de diagnose histologisch bevestigd wordt, kunnen onze resultaten zelfs een onderschatting zijn van het daadwerkelijke effect van adenomyose op obstetrische uitkomsten. Dit zou in de kliniek kunnen pleiten

voor het begeleiden van zwangerschappen van vrouwen verdacht voor adenomyose volgens een hoog-risicozorgpad. Tevens is een betrouwbare diagnose van adenomyose in de pre-conceptiefase van belang.

CR

Referentie

- Rees, C. O., van Vliet, H., Siebers, A., Bulten, J., Huppelschoten, A., Westerhuis, M., ... & Schoot, B. (2022). The ADENO study: ADenomyosis and its Effect on Neonatal and Obstetric outcomes: a retrospective population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

Antwoorden Gynfeud 20

Antwoord op vraag 1: a

Janos Veres (1903-1979) was een Hongaarse internist, die in 1938 de naald introduceerde voor het creëren van een pneumothorax in verband met de behandeling van tbc. De Duitse internist Georg Kelling was de eerste die een inspectie van de buikholte verrichtte met behulp van een cystoscoop. Hij deed dit bij een hond in 1901. Raoul Palmer gebruikte de Veres-naald voor het eerst bij laparoscopie. Hij ontwikkelde rond de Tweede Wereldoorlog een techniek voor inspectie van de buikholte, transvaginaal en transabdominaal.

Antwoord op vraag 2: d

Het is een samenvoeging van de Franse woorden *trois carré* (drie randen). De eerste trocarts waren gemaakt met een driehoekige punt. De Zweedse internist Christian Jabaes gebruikte dit instrument als eerste voor het verkrijgen van een pneumoperitoneum. Tegenwoordig zijn er ook ronde trocarts. Volgens ons geneeskundig woordenboek Pinkhof zijn de spellingsvarianten: trocar, troicar en troiscart niet algemeen aanvaard. Het is goed te weten dat het NTVG en NTOG de spellingsregels van Pinkhof aanhouden, mocht u een artikel in deze tijdschriften over minimaal invasieve chirurgie overwegen.

