



# 2012 ntog04

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Vol. 128

mei 2012

Volumetrische MR-HIFU-  
behandeling van uterus  
myomatosus

Foetomaternale transfusie.  
Als bloed kruipt waar het niet  
gaan mag

Verhoogde troponinewaarde:  
goede parameter voor  
myocardschade of fysiologisch  
fenomeen?

Update Nederlands  
Onderzoek: een welkome  
nieuwe rubriek

# Eenvoudig Eigentijds Elegant

## Het Lutrepulse systeem Pulsgewijze toediening van Lutrelef

Nooit was behandeling van vrouwen met gonadoreline (LHRH) zo gemakkelijk als met het Lutrepulse systeem. Dit systeem bestaat uit een geavanceerd klein pompje aangestuurd door een afzonderlijke handcomputer voor de pulsgewijze toediening van Lutrelef (LHRH).

Met Lutrelef wordt de hypothalamusfunctie nagebootst en de hypofyse gestimuleerd tot afgifte van *endogeen* LH en FSH. Hiermee wordt de hypofyse niet buitenspel gezet zoals met directe toediening van deze gonadotrofines.

**Eenvoudig:** waterdicht, dus probleemloos douchen en zwemmen

**Eigentijds:** draadloos aangestuurd via een handcomputer

**Elegant:** geen losse slangetjes en pleisters



#### Referenties

- Richtlijn "Anovulatie en kinderwens" (NVOG 2004).
- Homburg R, et al. BMJ 1989;298(6676):809-12.
- Martin KA, et al. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 125-9.



Ferring, uw partner in fertiliteit en obstetrie



Voor exacte indicatiestelling en meer informatie; zie elders in dit blad en [www.ferring.nl](http://www.ferring.nl)

## Colofon

### HOOFDREDACTIE

S.A. Scherjon, hoofdredacteur  
W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie  
J. van Eyck, voorzitter deelredactie perinatologie  
V. Mijatovic, voorzitter deelredactie  
voortplantingsgeneeskunde  
I. van der Avoort, namens de NVOG  
I.M.W. Ebisch, namens de VAGO

### DEELREDACTIES

E.A. Boss, gynaecoloog, J.J. Duvet, perinatoloog,  
J.W. Ganzevoort, perinatoloog, S.V. Koenen,  
perinatoloog, K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus,  
A.C.J. Ravelli, epidemioloog,  
S. Repping, voortplantingsgeneeskunde,  
S.J. Tanahatoe, voortplantingsgeneeskunde,  
F. van der Veen, voortplantingsgeneeskunde,  
W.B. de Vries, kinderarts-neonatoloog,  
R.M.F. van der Weiden, voortplantingsgeneeskunde,  
W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog-seksuoloog,  
R.P. Zweemer, gynaecologisch oncoloog

S.F.P.J. Coppus, rubriekredacteur NOBT  
G.H. de Wet, redigeren abstracts  
A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

REDACTIESECRETARIAAT en UITGEVER  
GAW ontwerp+communicatie (Jelle de Gruyter)  
Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen  
t 0317 425880 e ntog@nvog.nl

### OPLAGE & VERSCHIJNING

1600 exemplaren, 10 x per jaar.

### ABONNEMENTEN

Standaard € 190,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.  
Buitenland € 286,- per jaar. Losse nummers € 26,-.  
Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari  
t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij  
uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk  
wordt opgezegd. Aanmelden en opzeggen van  
abonnementen en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven  
aan de uitgever.

### ADVERTENTIES

Brickx  
Kranenburgweg 144, 2583 ER Den Haag,  
t 070 3228437 i www.brickx.nl  
dhr. E.J. Velema m 06 4629 1428 e eelcojan@brickx.nl

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag  
worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een  
geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar  
gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij  
electronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen  
of enige andere manier, zonder voorafgaande  
schriftelijke toestemming van de uitgever.*

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op  
zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;  
evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele  
wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de  
informatie. Uitgever en auteurs 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 i www.nvog.nl

### AFBEELDING OMSLAG

Moeder en kind, P  p Grégoire, 1981  
(www.pepegregoire.nl)

ISSN 0921-4011

## Inhoud

- 160 Editorial**  
**Oorspronkelijke stukken**  
*S.A. Scherjon*
- 162 Bestuur NVOG**  
**Stand van zaken verloskunde**  
*J. Wijma*
- 164 Volumetrische MR-HIFU-behandeling van uterus myomatosis: eerste ervaring in Nederland**  
*M.E. Ikinck, M.J. Voogt, W. Bartels, M.S. Koopman, R. Deckers, K.J. Schweitzer, H.M. Verkooijen, C.T. Moonen, W.P.Th.M. Mali, M.A.A.J. van den Bosch*
- 174 Foetomaternale transfusie. Als bloed kruipt waar het niet gaan mag**  
*P.A.H.H. van der Heijden, J.H. de Kruif, J.M.J. Sporcken*
- 180 Verhoogde waarden van troponine in de zwangerschap: goede parameter voor myocardschade of fysiologisch fenomeen?**  
*E.P.C. Plompen, R.P.L.M. Hoogma en R.G.W. Nijman*
- 184 Zorg voor een GHB-verslaafde zwangere: tussen droom en daad**  
*M.H. Bakker, J.J. Peters, D.J. Pot, J.G. Upmeijer, K.M. Paarlberg*
- 189 Update Nederlands Onderzoek**  
**Een welkome nieuwe rubriek**  
*E. Steegers*
- 192 Focus**  
**Staar u niet blind op het primaire beeld!**  
*I.A.M. Krewel en R.P. Poeschmann*
- 195 NOBT**
- 196 Voortgangstoets**  
**Vragen issues 7 en 8**
- 197 Verslag van een bezoek aan BC Women's Hospital and Health Center, Vancouver, British Colombia (deel 2, slot)**  
*W. Ganzevoort*
- 200 Een bekende, maar zeldzame complicatie bij het HELLP-syndroom**  
*H.A.R. Klomp, A. Schreuder, K.M. Sollie-Szarynska*
- 204 Voortgangstoets**  
**Antwoorden issues 7 en 8**

### NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. Zij stelt zich als doel de leden van de NVOG en andere specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de gynaecologie, perinatologie en voortplantingskunde, op de hoogte te houden van nieuwe ontwikkelingen op deze deelterreinen. Het NTOG probeert haar doel te bereiken door middel van vaste rubrieken, columns, commentaren, wetenschappelijke artikelen, congresverslagen en themanummers. De vereniging NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek

op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

# Oorspronkelijke stukken

S.A. Scherjon



*Havelte, april 2012*

Tussen alle intensieve oefensessies van het NVOG-cabaret door, toen we 's ochtends vroeg in alle stilte hardlopend de meer dan 5000 jaar oude hunebedden opzochten - voordat we ons weer onder de niet eenvoudige discipline van de regisseur stelden - bedacht ik me wat een verschuiving het moet zijn geweest, van een jagersvolk naar een boerenvolk - het trechterbekervolk - dat zijn doden ging begraven en zijn koningen bijzette in deze imponerende grafkamer-steenstapelingen. Sommige van de keien wegen meer dan 20.000 kilo. Technisch moet men bij deze maatschappelijke verschuiving de mogelijkheden van het verplaatsen van deze keien ontwikkeld hebben, maar ook moet hun samenleving sociaal structureel zo veranderd zijn, dat toen begraven op een vaste plek betekenisvol werd. Vast een geleidelijke overgang, die echter plotseling zo'n 5000 jaar geleden, maar nu nog steeds indrukwekkend, blijvend gemarkeerd is in het landschap.

Ruim 50 jaar geleden beschreef Thomas Kuhn (1922-1996), die als natuurkundige nooit vaste grond kreeg in Harvard, maar wel een bekende wetenschapsfilosoof werd, de 'paradigma shifts' in de wetenschap: zich herhalende, structurele en plotselinge overgangen in een, vanaf dan door de meeste leden van een wetenschappelijke gemeenschap geaccepteerd, nieuw stelsel van concepten, theoriën en methoden. Een wetenschappelijk paradigma is het samenstel van methoden waarmee het wetenschappelijk onderzoek verricht wordt. Zijn oorspronkelijk dunne en gemakkelijk te lezen boek<sup>1</sup> werd extreem populair, juist ook onder basale wetenschappers - een enigszins 'blockbuster' (zwaargewicht) met iconische status - dat ook in de jaren 70 in Nederland ruim de aandacht kreeg<sup>2</sup>. Van het boek werd gezegd dat het in die jaren meer geciteerd werd dan Freud, Foucault of Chomsky<sup>3</sup>. Ook die nieuwe structuur gaat uiteindelijk weer veranderen: een periode herkent iedereen zich erin, maar na verloop van tijd gaat het weer wringen en zeker als dit veel en vaak gebeurt, ontstaat er weer een nieuw paradigma. Een verschijnsel, het plotseling, schoksgewijs, structureel veranderen - niet alleen in de wetenschap herkenbaar - maar

ook in samenlevingen zijn deze cyclische processen van crises in paradigma's herkenbaar<sup>4</sup>. Zoiets gebeurde ook bij de hunebedbouwers. Een plotselinge verschuivingen met het ontstaan van een nieuw paradigma. Eén van zijn meest besproken opvattingen was dat er bij deze verschuivingen ook belangrijke kennis verloren kan gaan, omdat de wetenschap zich af beweegt van het oude paradigma, waardoor de wetenschap zich niet altijd en niet eenvoudig cumulatief ontwikkelt en daarmee ook niet altijd naar zijn meest optimale niveau.

Het is zwaar - met het bovenstaande in gedachten - maar het lijkt toch dat Eric Steegers bij zijn welkomstwoorden van de nieuwe rubriek in het NTOG-'Update Nederlands Onderzoek' (bladzijde 183) toch iets beschrijft van een dergelijke wisseling, waarbij veel prominenter dan vroeger, evaluatieonderzoek en richtlijnontwikkeling sturend zijn geworden en 'inbeddend' zijn voor het meer fundamenteel onderzoek. Iets wat altijd andersom geweest is. Met Kuhn in gedachten moet je bedacht zijn op ook wat je mogelijk gaat verliezen. In analogie aan de hunebedbouwers: bleven zij - als boeren - nog wel zulke goede jagers en voor ons in het onderzoek het gevaar dat we ons - in het onderzoek! - teveel door specifieke vraagstukken uit de zorg laten richten, in plaats van het benadrukken van het fundamentele begrip van gezondheid en daarmee ziekte.

#### Literatuur

1. Kuhn, T., *The Structure of Scientific Revolutions* Chicago (2e druk) (1970)
2. Parabirsing, S., *De metaboletheoretische methode*. Boom Meppel (1974)
3. Kaiser, D., *In retrospect: The Structure of Scientific Revolutions*, Nature 2012; 484: 165-166
4. Elias, N., *Über den Prozess der Zivilisation*. (1977) Suhrkamp Taschenbuch Wissenschaft 159

# Stand van zaken m.b.t. normen verloskunde

Ref. RH/12.048/WvB  
Utrecht, 30 maart 2012  
Beste leden,

Het bestuur heeft toegezegd u op de hoogte te houden van de ontwikkelingen rondom de verloskundige zorg.

De laatste stand van zaken is dat de minister van VWS de implementatie van de zogeheten ziekenhuisnormen niet nodig heeft gevonden. Het gaat hierbij om de bekende begeleidings- en bewakingsnormen en de 15 minuten norm.

De brief van de minister kunt u vinden op de site van de NVOG onder nieuws.

Argumenten van de minister voor deze beslissing zijn:

- Er zijn al voldoende ontwikkelingen in het veld gaande die leiden tot verbetering van de acute verloskundige zorg in Nederland en daarmee een daling van de perinatale sterfte;
- Implementatie van de normen duurt te lang en is te duur
- Implementatie van de normen kan nadelig van invloed zijn op de bereikbaarheid

Het bestuur betreurt deze beslissing van de minister.

Feitelijk betekent dit dat de normen die zijn ontwikkeld naar aanleiding van het Stuurgroepadvies Zwangerschap en Geboorte om de kwaliteit van de acute verloskundige zorg in Nederland te verbeteren niet geïmplementeerd worden en dat de oude norm van 30 minuten van kracht blijft. Een situatie die het bestuur niet acceptabel vindt.

Een briefwisseling met de minister hierover is zonder resultaat gebleven. Het bestuur beraadt zich momenteel over de mogelijkheden om in samenwerking met de andere veldspelers alsnog deze normen te verbeteren. Het zal op korte termijn een standpunt hierover formuleren, dat getoetst zal worden bij de klankbordgroep en waarover u vervolgens geïnformeerd zult worden.

Met vriendelijke groeten,

J. Wijma  
Voorzitter NVOG



# Laagste dosering

combinatietherapie HST beschikbaar<sup>1</sup>

0,5 mg oestradiol / 2,5 mg dydrogesteron



*Femoston<sup>®</sup> continu* 0,5/2,5

oestradiol / dydrogesteron

# Volumetrische MR-HIFU-behandeling van uterus myomatosis: eerste ervaring in Nederland

M.E. Iking, M.J. Voogt, L.W. Bartels, M.S. Koopman, R. Deckers, K.J. Schweitzer, H.M. Verkooijen, C.T. Moonen, W.P.Th.M. Mali, M.A.A.J. van den Bosch

Uterusmyomen zijn de meest voorkomende benigne tumoren in het kleine bekken. De geschatte prevalentie van myomen bij premenopauzale vrouwen loopt op tot 70%.<sup>1</sup> De meest voorkomende symptomen zijn abnormaal vaginaal bloedverlies, pijn, mechanische bezwaren en fertiliteitsproblemen.<sup>1</sup> Afhankelijk van de ernst van de symptomen, het type myoom en zwangerschapswens kan gekozen worden voor operatieve verwijdering van de baarmoeder of voor uterusparende alternatieven zoals myoomenucleatie of uterusembolisatie.<sup>2</sup> Al deze behandelingen gaan gepaard met ziekenhuisopnames, lange herstelperioden en operatieve risico's zoals bloeding en infectie.

MRI-geleide High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is een volledig non-invasieve behandeling van myomen. Bij MR-HIFU wordt weefselnecrose bereikt door het bundelen van convergerend ultrageluid in een focaal punt waardoor lokaal een temperatuursverhoging ontstaat. Boven een temperatuur van 55°C treedt na enkele seconden eiwitdenaturatie en coagulatieve necrose op, resulterend in een scherp omschreven ablatiegebied in het brandpunt.<sup>3</sup> Verbetering van symptomen komt tot stand door resorptie van het necrotische gebied waardoor het myoom in

volume afneemt.<sup>4,5</sup> De behandeling is volledig MRI-gestuurd wat voordelen heeft voor het nauwkeurig lokaliseren van de afwijking en het te behandelen gebied. Daarnaast kan per sonicatie de temperatuursverandering in het weefsel worden gemeten.<sup>6</sup> Doordat de temperatuursverhoging heel lokaal plaatsvindt blijven omringende structuren gespaard.<sup>7</sup> In de Verenigde Staten is MR-HIFU voor de behandeling van uterusmyomen in 2004 goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA). Verschillende studies hebben laten zien dat de behandeling veilig en klinisch effectief is.<sup>7-10</sup> Door adequate patiëntselectie en strenge veiligheidseisen is het risico op complicaties klein. Deze kunnen bestaan uit misselijkheid, buikkramp, pijn in billen en benen, thermisch letsel van huid en/of bekkenorganen, toegenomen vaginale fluor, spotting en bijwerkingen van medicatie (bijvoorbeeld contrast).<sup>8-12</sup> Al deze studies zijn uitgevoerd met het MR-HIFU-systeem ExAblate 2000 (Insightec, Haifa, Israel), dat gebruikmaakt van puntablatie. Sinds 2009 heeft het Sonalleve MR-HIFU-systeem (Philips Healthcare, Helsinki, Finland) een CE-markering voor de behandeling van uterusmyomen. Het UMC Utrecht is het enige centrum in

Tabel 1. Redenen van exclusie (n=42)

	n
Voorliggende darmlissen	8
Diameter dominant myoom >12 cm	8
Spontane devascularisatie myoom	6
Aantal myomen >10	2
Litteken buikwand	3
Hyperintens myoom op T2-MRI	6
Adenomyosis	1
Diepe ligging (>8 cm vanaf buikwand)	4
Gesteelde myomen	1
Combinatie van bovenstaande	3
<b>Totaal aantal patiënten</b>	<b>42</b>



Figuur 1. Positionering van patiënt op MR-HIFU-tafel. Het myoom komt boven de ultrageluidtransducer te liggen, te zien op het beeldscherm.



Tabel 2. Baselinekarakteristieken (n=12)

Leeftijd (in jaren) *	44 (27-48)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) *	25,1 (20,3 - 32,4)
Etniciteit #	
Europees	11
Afrikaans	1
Aantal myomen per patiënt #	
1	3
2-5	6
6-10	3
Eerdere/huidige behandeling #	
OAC (orale anti-conceptiva)	2
IUD (intra-uterine device)	4
GnRH-agonist (gonadotropin-releasing hormone)	1
Myoomenucleatie	2
Anders	3
Geen eerdere behandeling	5
Baselineklachten #	
Hevige menstruatiebloedingen	6
Opgeblazen gevoel	12
Obstipatie	7
Frequente mictie	11
Pijnklachten	11

\* = mediaan (range); # = aantal

Nederland met een MR-HIFU-systeem en behandelt sindsdien patiënten in klinisch onderzoeksverband. Dit systeem maakt gebruik van een nieuwe volumetrische ablatietechniek en heeft als voordeel dat in een kortere tijdsperiode een groter volume behandeld kan worden.<sup>13,14</sup> In deze prospectieve studie presenteren wij de eerste resultaten van volumetrische MR-HIFU-behandeling van patiënten met symptomatische uterusmyomen in Nederland.

## Patiënten en methoden

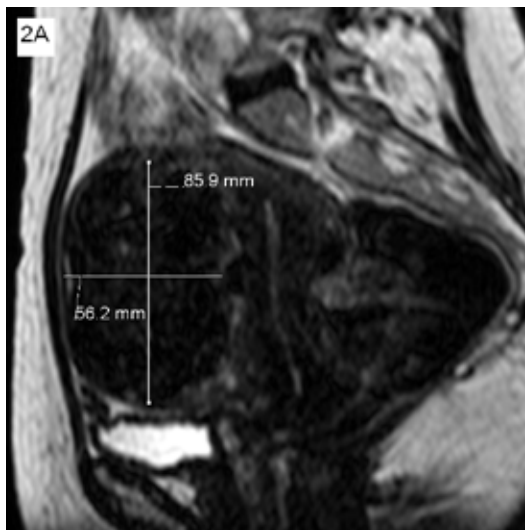
### Patiënten

Patiënten werden doorverwezen via huisarts of gynaecoloog voor de behandeling van symptomatische uterusmyomen in de periode tussen februari en oktober 2010. Geïnccludeerd werden pre- of perimenopauzale vrouwen in de leeftijd van 18-59 jaar. Patiënten met een contra-indicatie voor MRI (i.e. claustrofobie, pacemaker of metalen implantaten) werden geëxcludeerd. Voorafgaand aan MR-HIFU werd een diagnostische MRI gemaakt. Dit screeningsprotocol bestond uit T2-gewogen MRI in drie orthogonale vlakken en T1-gewogen MRI voor en na toediening van intraveneus contrast (Gadovist® 1 mmol/ml, dosering 0,2 mmol/kg lichaamsgewicht). Patiënten kwamen niet in aanmerking als er sprake was van een dominant myoom van >12 cm doorsnede, >10 myomen, gesteelde, gedevasculariseerde, gecalcificeerde of hyperintense myomen,<sup>15</sup> of een te diepe ligging (>8 cm vanaf de buikwand). Patiënten met kinderwens, abdominale littekens en interpositie van darmlijzen tussen

myoom en voorste buikwand werden tevens geëxcludeerd (tabel 1). Voor de veiligheidsstudie werd toestemming verkregen van de medisch-ethischetoetsingscommissie en alle patiënten gaven schriftelijk informed consent.

### MR-HIFU-behandeling

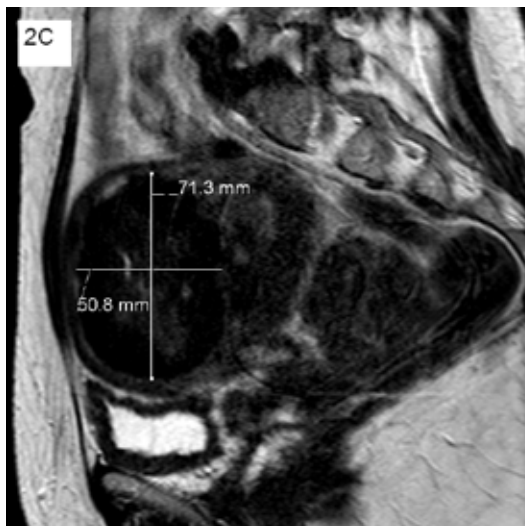
Het HIFU-systeem bestond uit een MRI-tafel met geïntegreerde ultrageluidtransducer gekoppeld aan een 1.5 Tesla MRI-scanner (Achieva, Philips Healthcare, Best). Behandelingen werden uitgevoerd in dagopname. Na het inbrengen van de blaaskatheter werden patiënten in buikligging op tafel gepositioneerd (figuur 1). Indien gewenst kon van tevoren een kalmerend middel (oxazepam 10 mg) worden ingenomen. Bij de volumetrische techniek wordt spiraalsgewijs geableerd waarbij de hitteopbouw in het brandpunt maximaal is.<sup>13</sup> Er werden behandelcellen met een lengte van 10, 20, 30 en 40 mm gebruikt, respectievelijk een diameter van 4, 8, 12 of 16 mm, resulterend in ablatievolumes van 0,1 - 0,6 - 2,3 en 5,4 ml. De temperatuur in het behandelgebied werd direct gecontroleerd, waarbij met de proton resonance frequency shift (PRFS) methode de temperatuurverandering in het behandelgebied werd gekwantificeerd.<sup>6,16</sup> Na elke sonicatie volgde een koeltijd van minimaal 90 seconden om accumulatie van warmte in het weefsel te voorkomen. Patiënten konden zelfstandig de sonicatie onderbreken als er sprake was van pijn of ongemak. Als pijnmedicatie werd gebruikt fentanyl intraveneus (dosering 0,05-0,1 mg).



*Figuur 2a. T2-gewogen MRI van het te behandelen myoom, voorafgaand aan de behandeling*



*Figuur 2b. T1-gewogen MRI met contrast direct na de behandeling geeft het behandelresultaat (NPV) weer als een hypo-intens gebied in het behandelde myoom*



*Figuur 2c. T2-gewogen MRI, na 3 maanden follow-up, toont volumeafname van het myoom*

#### *Dataverzameling en follow-up*

Uitkomstmaten waren:

- 1) Non-perfused volume (NPV) versus myoomvolume direct na de behandeling;
- 2) volumereductie van het behandelde myoom na 3 en 6 maanden; en
- 3) verbetering van symptomen en kwaliteit van leven na 1, 3 en 6 maanden.

T2-gewogen opnamen werden gebruikt voor het bepalen en vergelijken van het myoomvolume. Het NPV werd bepaald op de T1-gewogen MRI voor en na toediening van intraveneus contrast, weergegeven in figuur 2a, 2b en 2c. Alle volumes werden gemeten met behulp van de zogenaamde 'sum-of-slice'-methode. Hierbij werd per slice door een radioloog handmatig de contour van het te meten volume ingetekend, waarna het totale volume door het workstation (Viewforum, R5.1V1L2SP3, Philips Medical Systems, Best) kon worden berekend als het totaal van alle slices. Het effect op de symptomen en kwaliteit van leven werd geëvalueerd met behulp van de Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL) vragenlijst, ingevuld voorafgaand aan MR-HIFU en 1, 3 en 6 maanden na behandeling. Deze vragenlijst kwantificeert zowel kwaliteit van leven (Health related quality of life, HRQoL) als ernst van symptomen (Symptom Severity Score, tSSS) gerelateerd aan uterusmyomen. Beide scores werden gemeten op een schaal van 0-100 waarbij een hogere score stond voor een betere HRQoL, dan wel meer symptomen (tSSS). Een daling van 10 punten of meer op de tSSS werd als klinisch relevant beschouwd.<sup>17</sup>

#### **Statistische analyse**

Alle waarden worden weergegeven als mediaan en range. Voor vergelijking van uitkomstmaten voor en na behandeling werd gebruik gemaakt van de Wilcoxon rank sum test. Bevindingen met een p-waarde  $\leq 0.05$  werden als statistisch significant beschouwd. Statistische analyse werd uitgevoerd met het programma SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, VS).

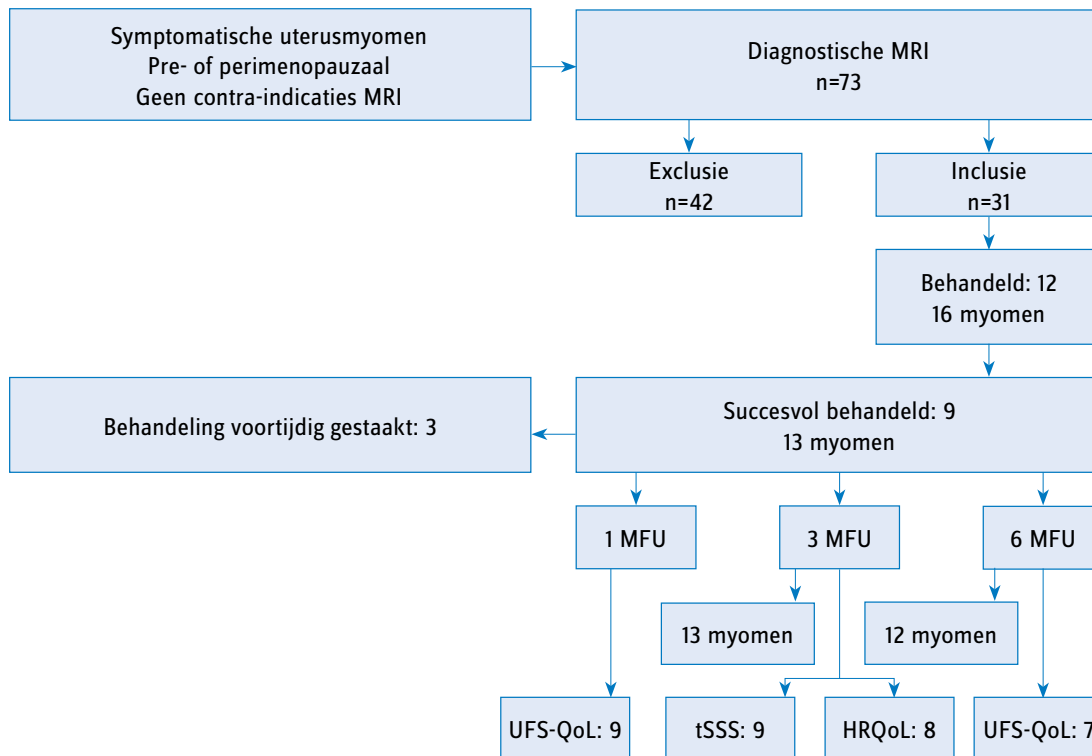
#### **Resultaten**

##### *Patiënten*

Van februari t/m oktober 2010 kwamen 73 opeenvolgende patiënten in aanmerking voor deelname aan de studie. Op basis van MRI werden 31 patiënten geïncludeerd voor behandeling, waarvan in 2010 12 patiënten met 16 myomen zijn behandeld. Eén patiënte onderging een tweede behandeling, omdat het volume vanwege de grootte niet in één sessie behandeld kon worden. De baselinekarakteristieken zijn gepresenteerd in tabel 2.

Bij drie patiënten was de procedure technisch niet uitvoerbaar. De behandeling werd voortijdig gestaakt vanwege inadequate verhitting in het myoom en lichamelijk ongemak van patiënte in de MRI-tunnel.

Flowchart 1. Overzicht selectie patiënten en myomen



Tabel 3. Behandelresultaten

Behandeling (baseline)		
	Myoomvolume (cm <sup>3</sup> )	267 (84-1028)
	NPV (cm <sup>3</sup> )	101 (25-362)
	NPV-ratio	0,35 (0,25-0,86)
	Behandeltijd (min)	187 (132-248)
3 maanden na behandeling		
	Myoomvolume (cm <sup>3</sup> )	178 (74-904)
	Volumereductie t.o.v. baseline (%)	17 (5-41)
6 maanden na behandeling		
	Myoomvolume (cm <sup>3</sup> )	179 (48-800)
	Volumereductie t.o.v. baseline (%)	29 (11-59)

Alle waarden zijn uitgedrukt in mediaan (range); NPV = non-perfused volume; NPV-ratio = NPV / myoomvolume

Bij allen bleek er sprake te zijn van een zeer wisselende signaalintensiteit van het myoom, waardoor het gebruik van een hoog vermogen nodig was, resulterend in pijn. Opvallend is dat bij twee van de drie patiënten sprake was van overgewicht (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Uiteindelijk hebben twee patiënten een uterusembolisatie ondergaan en onttrok één patiënte zich van verdere follow-up. Deze patiënten zijn niet meegenomen in de verdere analyse (zie flowchart 1).

#### Non-perfused volume (NPV) en myoomvolume

Voorafgaand aan behandeling was het mediane volume van de myomen 267 cm<sup>3</sup> (range 84-1028, n=13

myomen). Het mediane NPV direct na behandeling was 101 cm<sup>3</sup> (range 25-362). De NPV-ratio van het myoomvolume was 0,35 (range 0,25-0,86), wat betekent dat voor de technisch succesvol behandelde patiënten 35% van het myoomvolume werd geableerd. Na 6 maanden nam het mediane myoomvolume af tot 179 cm<sup>3</sup> (range 48-800, p=0,001, n=12 myomen), resulterend in een volumereductie van 29% (range 11-59, p=0,002). De mediane duur van de HIFU-behandeling in ons onderzoek was 187 minuten (range 132-248). De behandelresultaten staan weergegeven in tabel 3 en 4.

Tabel 4. Behandelresultaten per patiënte

	Leef-tijd	BMI	Aantal Myo-men	Baseline-Myoom volume (cm <sup>3</sup> )	NPV (cm <sup>3</sup> )	NPV ra-tio	Myoom-volume 3 MFU (cm <sup>3</sup> )	Volumere-ductie t.o.v. baseline (%)	Myoom-volume 6 MFU (cm <sup>3</sup> )	Volumere-ductie t.o.v. base-line (%)
Pt 1	41	24,8	1	543	192	0,35	*505	*7	480	12
Pt 2	44	31,2	2	84	25	0,30	*74	*12	48	43
				188	75	0,40	*178	*5	83	56
Pt 3	27	31,3	1	Behandeling gestaakt. Loss to follow-up						
Pt 4	47	24,2	1	824	290	0,35	*#754	**9	606	27
Pt 5	44	26,0	1	1028	362	0,35	*904	*12	800	22
Pt 6	38	27,1	1	232	195	0,84	173	25	161	31
Pt 7	41	22,1	1	Behandeling gestaakt. UAE ondergaan						
Pt 8	48	21,7	2	135	92	0,68	85	37	56	59
				222	190	0,86	132	41	115	48
Pt 9	44	20,3	2	154	101	0,66	110	29	113	27
				271	79	0,29	226	17	241	11
Pt 10	36	21,1	1	478	296	0,62	435	10	UAE ondergaan	
Pt 11	45	32,4	1	Behandeling gestaakt. UAE ondergaan						
Pt 12	46	25,5	2	267	90	0,34	168	37	197	26
				353	90	0,25	230	35	240	32

\* 1 maand follow-up; # 2e HIFU-behandeling ondergaan 1 maand na 1e HIFU-procedure. Pt = patiënt; NPV = non-perfused volume; NPV-ratio = NPV / myoomvolume; 3 MFU = 3 maanden follow-up; 6 MFU = 6 maanden follow-up; UAE = embolisatie arteria uterina

Tabel 5. Klinische resultaten

UFS-QoL	Baseline (n=9)	1 MFU (n=9)	3 MFU (n=9)	6 MFU (n=7) #
tSSS	50 (31-72)	43 (19-56)	47 (9-59)	28 (9-63)
HRQoL	53 (18-89)	61 (11-95)	86 (12-99) *	91 (50-100)

Alle waarden worden uitgedrukt in mediaan (range). \* n=8 (één patiënte missing); # n=7 (één patiënte missing, één patiënte uterusembolisatie ondergaan). UFS-QoL=Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire; tSSS=Symptom Severity Score (range 0-100, hogere score betekent meer klachten); HRQoL=Health Related Quality of Life (range 0-100, hogere score betekent betere kwaliteit van leven); MFU=maand(en) follow-up

#### Symptomen en kwaliteit van leven

Na 3 maanden follow-up rapporteerden alle patiënten (n=9) verbetering van de hoofdklacht. Na 6 maanden (n=7) was dit eveneens het geval, één patiënte onderging na 3 maanden alsnog een uterusembolisatie, de andere patiënte stuurde na herhaald verzoek geen ingevulde vragenlijsten toe. De symptoomscore (tSSS) voor de behandeling was 50 (range 31-72, n=9). Na 1, 3 en 6 maanden follow-up was de tSSS respectievelijk 44 (range 19-56, p=0,091, n=9), 47 (range 9-59, p=0,042, n=9) en 28 (range 9-63, p=0,043, n=7). Na zes maanden komt dit overeen met een mediane symptoomverbetering van 22 punten. Vóór de behandeling was de HRQoL-score 53 (range 18-89, n=9). Na 1, 3 en 6 maanden was een stijging van de score

zichtbaar naar respectievelijk 61 (range 11-95, p=0,012, n=8), 86 (range 12-99, p=0,018, n=8) en 91 (range 50-100, p=0,018, n=7). De klinische resultaten staan weergegeven in tabel 5 en 6 en figuur 3.

#### Veiligheid en complicaties

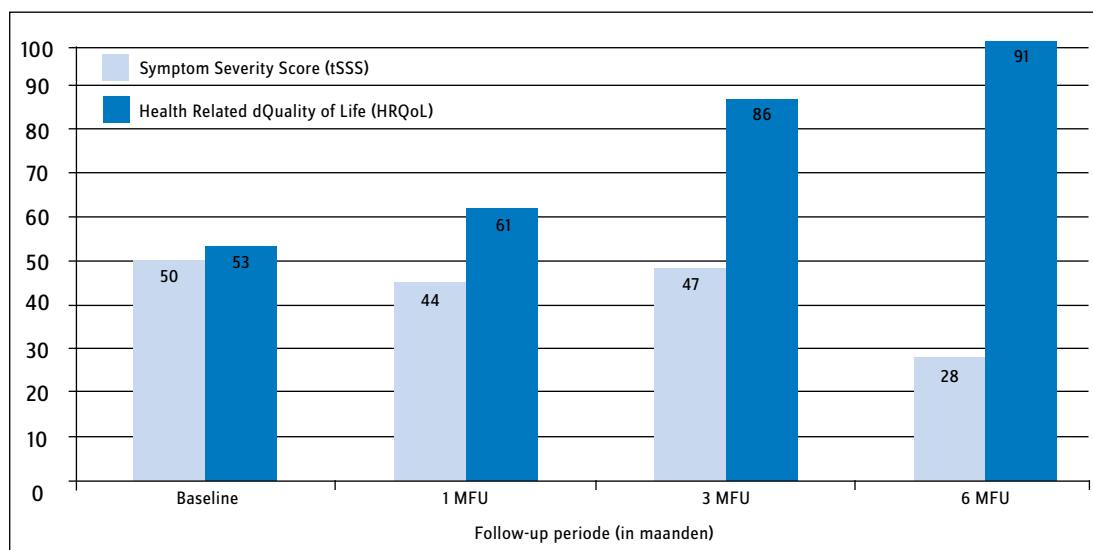
Er werden geen ernstige bijwerkingen of complicaties waargenomen. De meest voorkomende bijwerking was gevoeligheid of pijn in de onderbuik tijdens en na behandeling, gerapporteerd door 9/12 (75%) patiënten. Bij drie patiënten werd de behandeling voortijdig gestaakt vanwege ongemak en onvermogen tot adequate verhitting in een hyperintens myoom. Er werd eenmalig een eerstegraads verbranding geconstateerd, die conservatief behandeld kon worden.

Tabel 6. Verandering symptomen en kwaliteit van leven, per patiënte t.o.v. baseline

	Symptomen			3 MFU		6 MFU	
	AUB	Pijn	MB	tSSS	HRQoL	tSSS	HRQoL
Pt 1	X	X	X	- 15,6	+ 29,3	- 34,4	+ 38,0
Pt 2	-	X	X	+ 3,1	missing	+ 12,5	+ 11,2
Pt 3	Behandeling gestaakt						
Pt 4	X	-	-	0	- 6	Missing	
Pt 5	-	X	X	+ 12,5	+ 8,6	- 3,1	+ 9,5
Pt 6	-	X	X	- 21,9	+ 4,3	- 12,9	+ 11,2
Pt 7	Behandeling gestaakt						
Pt 8	X	X	X	- 18,7	+ 25,9	- 40,6	+ 39,7
Pt 9	-	X	X	- 46,9	+ 34,5	- 31,3	+ 34,5
Pt 10	X	X	X	- 12,5	+ 29,3	UAE ondergaan	
Pt 11	Behandeling gestaakt						
Pt 12	-	X	X	- 18,8	+ 13,8	- 31,3	+ 9,5

Pt = patiënt; 3 MFU = 3 maanden follow-up; 6 MFU = 6 maanden follow-up; AUB = Abnormaal Uterien Bloedverlies; MB = mechanische bezwaren; tSSS = Symptom Severity Score (negatieve waarde betekent afname van klachten); HRQoL = Health Related Quality of Life (positieve waarde betekent toename kwaliteit van leven); missing = vragenlijst niet volledig ingevuld, geen score mogelijk; UAE = embolisatie arteria uterina

Figuur 3. UFS-QoL scores (tSSS en HRQoL) na 1, 3 en 6 maanden follow-up. Waarden uitgedrukt in mediaan



## Beschouwing

MR-HIFU kan veilig worden gebruikt voor behandeling van patiënten met symptomatische uterusmyomen. MR-HIFU resulteerde in een mediane NPV-ratio van 0,35. Na 6 maanden follow-up werd een mediane volumereductie van 29% gezien, voor de patiënten resulteerde dat in een mediane symptoomverbetering van 22 punten op de tSSS. De resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van een grote Amerikaanse studie waarin de puntablatietechniek werd gebruikt in 80 patiënten, en waar een gemiddelde myoomvolumereductie van 30% werd waargenomen.<sup>4</sup> In eerdere studies werd al een lineair verband aangetoond tussen de NPV-ratio en de uiteindelijke volumereductie van het behandelde myoom, waarbij een grotere

NPV-ratio resulteert in een grotere volumereductie en symptoomverbetering.<sup>4,5</sup> Voor de uitkomst van de MR-HIFU-behandeling is het dus belangrijk om in elk myoom een zo groot mogelijk NPV te verkrijgen.

De gouden standaard voor minimaal-invasieve behandeling van uterusmyomen is intra-arteriële embolisatie van de arteria uterina.<sup>18</sup> In de literatuur wordt er bij een technisch succesvolle bilaterale embolisatie na 3 maanden een volumereductie van het dominante myoom beschreven tussen 23% en 44%.<sup>2,19,20</sup> Dit komt overeen met de resultaten die bereikt worden na MR-HIFU. Door de toenemende ervaring met MR-HIFU worden tegenwoordig gemiddelde NPV-ratio's bereikt van 0,64 tot 0,80.<sup>4,21,22</sup>, wat duidelijk meer is dan onze behaalde NPV-ratio van 0,35. De

patiënten die geïnccludeerd zijn in deze studie zijn de eerste patiënten in Nederland die behandeld zijn met MR-HIFU. De resultaten zijn daarmee gedeeltelijk een reflectie van een aanzienlijke leercurve die voor deze nieuwe techniek is beschreven<sup>23</sup>, waardoor met name de eerste patiënten mogelijk minder adequaat zijn behandeld.

De leercurve geldt niet alleen voor de techniek en uitvoering van de behandelingen, ook voor de selectie van patiënten. In deze studie werd bijvoorbeeld een marge van 15 mm aangehouden tussen de geplande behandelcellen en de serosa van de uterus. Inmiddels hebben Morita et al. beschreven dat er ook een veilige HIFU-procedure kan worden uitgevoerd met een marge van 5 mm.<sup>24</sup> Abdominale littekens en tussengelegen darmlissen kunnen de geleiding van geluidsgolven beïnvloeden en zijn om die reden een exclusiecriteria voor een MR-HIFU-behandeling.<sup>25</sup> Littekens absorberen het ultrageluid waardoor er brandwonden in de huid kunnen ontstaan. Recentelijk is onderzoek verricht naar manieren hoe deze behandelobstructies kunnen worden vermeden. Door het markeren van littekens met een paramagnetische contrastvloeistof kunnen deze tijdens de behandeling op de MRI-beelden zichtbaar worden gemaakt.<sup>21</sup> Daarnaast kan het littekenweefsel worden beschermd door het plaatsen van akoestische reflectoren tussen de transducer en de huid.<sup>26</sup> Met lucht gevulde organen (darm en blaas) hebben de eigenschap ultrageluid te reflecteren. Zhang et al. gebruikten een techniek waarmee met behulp van een waterballon de voorste buikwand werd gecombineerd en de darmlissen uit het kleine bekken werden gedrukt.<sup>22</sup>

Adequate pijnstilling tijdens de MR-HIFU-procedure is belangrijk. Aanvankelijk werd fentanyl intraveneus gegeven, met een maximale dosering van 0,1 mg. Dit werd al snel gecombineerd met diclofenac intraveneus (maximale dosering 75 mg). Onze ervaring is dat hiermee adequate pijnstilling wordt bereikt en de patiënt de behandeling volhoudt. In andere klinieken wordt intraveneuze sedatie met een benzodiazepine en een opioïd gebruikt.<sup>21,22,24,27</sup> Het nadeel daarvan is dat communicatie met de patiënt moeizaam kan verlopen en intensievere bewaking nodig is.

#### Conclusie

MR-HIFU is volop in ontwikkeling. Met nieuwe technische innovaties en aanpassingen kunnen er in de toekomst meer patiënten worden geïnccludeerd, grotere myoomvolumes worden behandeld en kan de behandelingsduur worden verkort. Onze resultaten tonen aan dat MR-HIFU een nieuwe, veilige behandelingsmethode is om uterusmyomen non-invasief te behandelen en voldoet aan de leidraad 'Introductie nieuwe technieken en methoden (2004)' van de NVOG. Tekortkomingen van deze studie zijn de stren-

ge patiëntselectie, kleine patiëntengroep en korte follow-up. Uiteindelijk is een langere follow-up nodig om te bepalen of de volumeafname van het myoom, verbetering van symptomen en kwaliteit van leven ook op lange termijn zichtbaar blijven. Uiteindelijk zijn gerandomiseerde klinische studies nodig om MR-HIFU te vergelijken met andere behandelopties zoals uterusembolisatie.<sup>28</sup>

#### Literatuur

1. Stewart, E.A., *Uterine fibroids*. Lancet 2001 Jan 27;357(9252):293-8.
2. Spies, J.B., S.A. Ascher, A.R. Roth, J. Kim, E.B. Levy & J. Gomez-Jorge, *Uterine artery embolization for leiomyomata*. Obstet Gynecol 2001 Jul;98(1):29-34.
3. Voogt, M.J. & M.A. van den Bosch, [MRI-guided 'high-intensity focused ultrasound': non-invasive thermoablation of tumours]. Ned Tijdschr Geneesk 2010 154:A1824.:A1824.
4. LeBlang, S.D., K. Hoctor & F.L. Steinberg, *Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients*. AJR Am J Roentgenol 2010 Jan;194(1):274-80.
5. Stewart, E.A., B. Gostout, J. Rabinovici, H.S. Kim, L. Regan & C.M. Tempny, *Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery*. Obstet Gynecol 2007 Aug;110(2Pt1):279-87.
6. Mougnot, C., B. Quesson, B.D. de Senneville, P.L. de Oliveira, S. Sprinkhuizen, J. Palussiere, et al., *Three-dimensional spatial and temporal temperature control with MR thermometry-guided focused ultrasound (MRgHIFU)*. Magn Reson Med 2009 Mar;61(3):603-14.
7. Tempny, C.M., E.A. Stewart, N. McDannold, B.J. Quade, F.A. Jolesz & K. Hynynen, *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study*. Radiology 2003 Mar;226(3):897-905.
8. Hindley, J., W.M. Gedroyc, L. Regan, E. Stewart, C. Tempny, K. Hynynen, et al., *MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results*. AJR Am J Roentgenol 2004 Dec;183(6):1713-9.
9. Stewart, E.A., J. Rabinovici, C.M. Tempny, Y. Inbar, L. Regan, B. Gostout, et al., *Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids*. Fertil Steril 2006 Jan;85(1):22-9.
10. Stewart, E.A., W.M. Gedroyc, C.M. Tempny, B.J. Quade, Y. Inbar, T. Ehrenstein, et al., *Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique*. Am J Obstet Gynecol 2003 Jul;189(1):48-54.
11. Fennessy, F.M., C.M. Tempny, N.J. McDannold,

- M.J. So, G. Hesley, B. Gostout, et al., *Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols*. *Radiology* 2007 Jun;243(3):885-93.
12. Fennessy, F.M. & C.M. Tempany, *MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas*. *Acad Radiol* 2005 Sep;12(9):1158-66.
  13. Kohler, M.O., C. Mougenot, B. Quesson, J. Enholm, B.B. Le, C. Laurent, et al., *Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry*. *Med Phys* 2009 Aug;36(8):3521-35.
  14. Voogt, M.J., H. Trillaud, Y.S. Kim, W.P. Mali, J. Barkhausen, L.W. Bartels, et al., *Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy*. *Eur Radiol* 2012 Feb;22(2):411-7.
  15. Funaki, K., H. Fukunishi, T. Funaki, K. Sawada, Y. Kaji & T. Maruo, *Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images*. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Feb;196(2):184-6.
  16. Rieke, V. & P.K. Butts, *MR thermometry*. *J Magn Reson Imaging* 2008 Feb;27(2):376-90.
  17. Spies, J.B., K. Coyne, G.N. Guaou, D. Boyle, K. Skyrnarz-Murphy & S.M. Gonzalves, *The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata*. *Obstet Gynecol* 2002 Feb;99(2):290-300.
  18. Kooij, S.M. van der, W.J. Hehenkamp, N.A. Volkers, E. Birnie, W.M. Ankum & J.A. Reekers, *Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial*. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Aug;203(2):105-13.
  19. Pron, G., J. Bennett, A. Common, J. Wall, M. Asch & K. Sniderman, *The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids*. *Fertil Steril* 2003 Jan;79(1):120-7.
  20. Brunereau, L., D. Herbreteau, S. Gallas, J.P. Cottier, J.L. Lebrun, F. Tranquart et al., *Uterine artery embolization in the primary treatment of uterine leiomyomas: technical features and prospective follow-up with clinical and sonographic examinations in 58 patients*. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Nov;175(5):1267-72.
  21. Zaher, S., W. Gedroyc, D. Lyons & L. Regan, *A novel method to aid in the visualisation and treatment of uterine fibroids with MRgFUS in patients with abdominal scars*. *Eur J Radiol* 2010 Nov;76(2):269-73.
  22. Zhang, L., W.Z. Chen, Y.J. Liu, X. Hu, K. Zhou, L. Chen, et al., *Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus*. *Eur J Radiol* 2010 Feb;73(2):396-403.
  23. Okada, A., Y. Morita, H. Fukunishi, K. Takeichi & T. Murakami, *Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Nov;34(5):579-83.
  24. Morita, Y., S. Takeuchi, H. Hikida, H. Ohashi & N. Ito, *Decreasing margins to the uterine serosa as a method for increasing the volume of fibroids ablated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 Sep;146(1):92-5.
  25. Arleo, E.K., N.M. Khilnani, A. Ng, R.J. Min, *Features influencing patient selection for fibroid treatment with magnetic resonance-guided focused ultrasound*. *J Vasc Interv Radiol* 2007 May;18(5):681-5.
  26. Gorny, K.R., S. Chen, N.J. Hangiandreou, G.K. Hesley, D.A. Woodrum, D.L. Brown, et al., *Initial evaluation of acoustic reflectors for the preservation of sensitive abdominal skin areas during MRgFUS treatment*. *Phys Med Biol* 2009 Apr 21;54(8):N125-N133.
  27. de Melo, F.C., L. Diacyannis, A. Moll & F. Tovar-Moll, *Reduction by 98% in uterine myoma volume associated with significant symptom relief after peripheral treatment with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery*. *J Minim Invasive Gynecol* 2009 Jul;16(4):501-3.
  28. Bouwsma, E.V., G.K. Hesley, D.A. Woodrum, A.L. Weaver, P.C. Leppert, L.G. Peterson, et al., *Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Interventions: reducing symptoms today and tomorrow (FIRSTT) trial*. *Fertil Steril* 2011 Sep;96(3):704-10.

### Samenvatting

**Doel:** Evaluatie van de eerste resultaten van behandeling van uterusmyomen met volumetrische MRI-geleide High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) in Nederland.

**Opzet:** Prospectieve studie.

**Methodes:** Peri- of premenopauzale vrouwen tussen 18-59 jaar met symptomatische uterusmyomen kwamen in aanmerking voor deelname. Exclusiecriteria waren littekens op onderbuik en kindervens. Eindpunten waren non-perfused volume (NPV), volumereductie, myoomgerelateerde symptomen en kwaliteit van leven. NPV werd direct na behandeling bepaald door middel van T1-gewogen MRI met contrast. Myoomvolume werd gemeten vóór behandeling en na 3 en 6 maanden follow-up met behulp van T2-gewogen MRI. Evaluatie van symptomen en kwaliteit van leven vond plaats met de Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) vragenlijst, bestaande uit de Symptom Severity Score (tSSS) en Health Related Quality of Life (HRQoL) score, vóór behandeling en 1, 3 en 6 maanden na behandeling. Een daling van 10 punten of meer op de tSSS werd als klinisch significant beschouwd.

**Resultaten:** Van februari tot oktober 2010 ondergingen twaalf patiënten met 16 myomen een MR-HIFU-behandeling in het UMC Utrecht. Bij 3 patiënten was de procedure technisch niet uitvoerbaar. Twee van deze patiënten ondergingen een uterusembolisatie, één patiënte onttrok zich aan follow-up. De mediane NPV direct na behandeling was 101 cm<sup>3</sup>, overeenkomend met een NPV-ratio van 0.35. De volumeafname van de behandelde myomen was na 3 en 6 maanden respectievelijk 17% en 29%. Na 6 maanden werd een mediane verbetering van 22 punten op de tSSS gezien. Er werden geen ernstige bijwerkingen of complicaties gerapporteerd.

**Conclusie:** Behandeling van uterusmyomen met MR-HIFU is veilig in een geselecteerde patiëntengroep. Volumereductie van het behandelde myoom resulteert in verbetering van symptomen en kwaliteit van leven.

### Trefwoorden

MR-HIFU, non-invasieve behandeling, uterus myomatosus

### Summary

**Objective:** To describe early results of volumetric magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) for the treatment of symptomatic uterine fibroids in the Netherlands.

**Design:** Prospective study.

**Methods:** Patients with symptomatic fibroids referred by general practitioner or gynecologist were

screened for eligibility. Exclusion criteria were abdominal scars and pregnancy wish. Primary endpoints included non-perfused volume (NPV) after treatment, volume change and symptom improvement. Fibroid volume was determined before treatment, and after 3 and 6 months, based on T2-weighted magnetic resonance images. Immediately after treatment T1-weighted contrast-enhanced images were acquired to calculate the NPV. Patient reported outcomes were assessed with the Uterine Fibroid Symptom Quality of Life questionnaire (UFS-QoL), consisting of the Symptom Severity Score (tSSS) and Health Related Quality of Life (HRQoL) score, obtained at baseline and 1, 3 and 6 months after treatment. A 10-point reduction in the tSSS was considered as clinically significant.

**Results:** Between February and October 2010 a total of 16 fibroids in 12 women were treated with MR-HIFU. For three patients, the treatment was technically not feasible. Two patients underwent uterine artery embolization, one patient withdrew from follow-up. The median non-perfused volume after treatment was 101 cm<sup>3</sup>, corresponding with an NPV-ratio of 0.35. The volume reduction of the treated fibroids was 17% and 29% at 3 and 6 months post-treatment. At six months, there was a significant median decrease in tSSS of 22 points. No serious complications or adverse events were recorded during treatment or follow-up.

**Conclusion:** Treatment of uterine fibroids with MR-HIFU is safe in a selected patient population. Volume reduction results in improvement in symptoms and quality of life.

### Keywords

MR-HIFU, Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound, non-invasive therapy, uterine fibroids

### Auteurs

Marlijne E. Ikink, Marianne J. Voogt, Lambertus W. Bartels, Miou S. Koopman, Roel Deckers, Karlijn J. Schweitzer, Helena M. Verkooijen, Chrit T. Moonen, Willem P.Th.M. Mali, Maurice A.A.J. van den Bosch

### Belangenverstrengeling

Geen melding van belangenverstrengeling

### Correspondentie

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Radiologie, HP E01.132  
Contactpersoon: drs. M.E. Ikink  
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht  
088-7553245  
m.ikink@umcutrecht.nl





## We hebben een winnaar!

We wisten het al\* maar het bewijs is opnieuw geleverd. Met hMG/hMG-HP is er 3,1% meer kans op een levendgeboren kind vergeleken met recombinant FSH bij IVF/ICSI\*\*.

Dit percentage lijkt niet groot maar kan voor de patiënt wel het verschil maken.



Kijk voor uitgebreide informatie elders in dit blad.

\* Platteau P, Andersen AN, Loft A, Smitz J, Danglas P, Devroey P. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles. *Reprod Biomed*. Online 2008; 17:2: 190-98.  
 \*\* Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD005354. Analyse 1.1. Aantal (%) levendgeborenen na 3.197 cycli uit 11 studies: 359/1604 (22,4%) na rFSH versus 406/1593 (25,5%) na hMG/hMG-HP; OR 0,84; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,72-0,99; p=0,04.

**FERRING**

PHARMACEUTICALS

**Lutinus**  
progesteron vaginaal tabletten 100 mg

**Lutrepulse Set**  
gonadoreline

**Decapeptyl**  
triptoreline

**Tractocile**  
dexamethason

**Pabal**  
carbetoquine

**Propess**  
dinoproston

# Foetomaternale transfusie Als bloed kruipt waar het niet gaan mag

P.A.H.H. van der Heijden, J.H. de Kruijff, J.M.J. Sporken

Verleners van verloskundige hulp worden vaak benaderd door zwangeren wanneer deze minder foetale lichaamsbewegingen voelen. Vermindering van de kracht of frequentie van foetale bewegingen wijst mogelijk op foetale nood of foetale afwijkingen. In het algemeen blijkt er na onderzoek sprake te zijn van een goede foetale conditie en kan de patiënte gerustgesteld worden. De positief voorspellende waarde van het voelen van verminderd leven op het vinden van afwijkingen is slechts 4%.<sup>1</sup>

In onderstaande drie casus beschrijven we het klinische beeld en beloop van foetomaternale transfusie in de zwangerschap vanuit de recente praktijk. Omdat foetomaternale transfusie zich in de praktijk met een breed spectrum van klinische verschijnselen presenteert, is het soms moeilijk om dit beeld vast te stellen, vooral wanneer niet alle testen beschikbaar zijn.

**Patiënte A**, een 31-jarige primigravida met bloedgroep A rhesus D positief, werd bij een amenorroe duur van 36 weken en 5 dagen overgenomen van de eerstelijns verloskundige in verband met een onvolkomen stuitligging. Een week voor presentatie was er in het verloskundige centrum een uitwendige versie poging verricht. Deze was niet gelukt. Patiënte werd

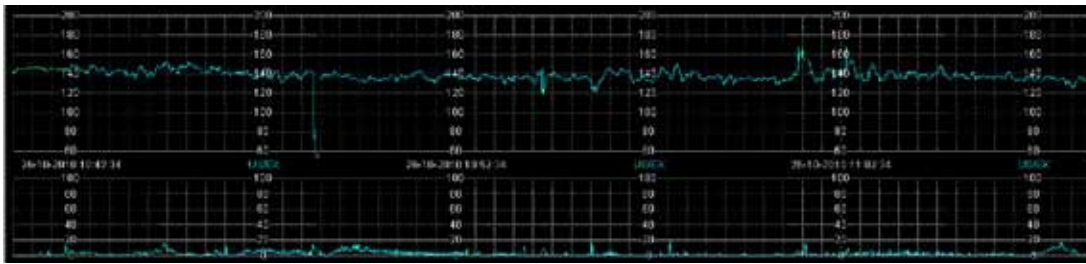
gecounseld volgens de NVOG-richtlijn 'Stuitligging'. Zij opteerde voor een primaire sectio caesarea.

Bij een amenorroe duur van 36 weken en 6 dagen werd zij ter observatie opgenomen na een val op haar buik, conform het lokale protocol buiktrauma bij een zwangere. Er was geen vaginaal bloedverlies. Sinds de val had patiënte geen foetale lichaamsbewegingen meer gevoeld.

Het cardiotocogram (CTG) (zie figuur 2), beoordeeld volgens de FIGO-criteria (zie figuur 1), was normaal.<sup>2</sup> Bij het echoscopisch onderzoek werd een oligohydramnion gezien met een amniotic fluid index (AFI) van 7,5. De placenta lag op de voorwand hoog in fundo. Er werden geen afwijkingen aan de placenta beschreven. De groei was conform de 50<sup>e</sup> percentiel. In de arteria cerebri media (ACM) werd een normale pulsatility index (PI) gemeten (P<sub>50</sub>). De pieksystolische stroomsnelheid (V<sub>max</sub>) in de ACM bedroeg 33,9 cm/s (P<sub>5</sub>). Concluderend was het echoscopisch onderzoek, behoudens oligohydramnion, niet afwijkend. Besloten werd om een Kleihauer-Betke-test te verrichten met zowel het bloed dat bij verwijzing kort na de niet-gelukkige versie poging in de eerstelijns werd afgenomen, als het bloed afgenomen op de dag na de val.<sup>3</sup> Deze bleek kort na de versie poging 0‰ en was gestegen naar 6‰ (overeenkomend met 30 ml bloed) op de dag na de val.<sup>3</sup> De Kleihauer-Betke-

CTG classificatie	Basishartfrequentie	Variabiliteit, reactiviteit	Deceleraties
Normaal CTG	• 110-150 sl/min	• 5-25 sl/min • Acceleraties	• Vroege deceleraties • Ongecompliceerde variabele deceleratie met een duur van <60 sec. en verlies van <60 slagen
Suboptimaal CTG	• 110-110 sl/min • 150-170 sl/min • Korte bradycardie-episode	• 25 sl/min zonder acceleraties • <5 sl/min gedurende >40 min	• Ongecompliceerde variabele deceleratie met een duur van <60 sec. en verlies van <60 slagen
Abnormaal CTG	• 110-170 sl/min en verminderde variabiliteit • >170 sl/min • Persistierende bradycardie	• <5 sl/min gedurende >60 min • Sinusoïdaal patroon	• Gecomplieerde variabele deceleratie met een duur van >60 sec. • Herhaalde late deceleraties
Preterminaal CTG	• Totaal ontbreken van variabiliteit en reactiviteit met of zonder deceleraties of bradycardie		

Figuur 1. Beoordeling van het CTG volgens FIGO criteria



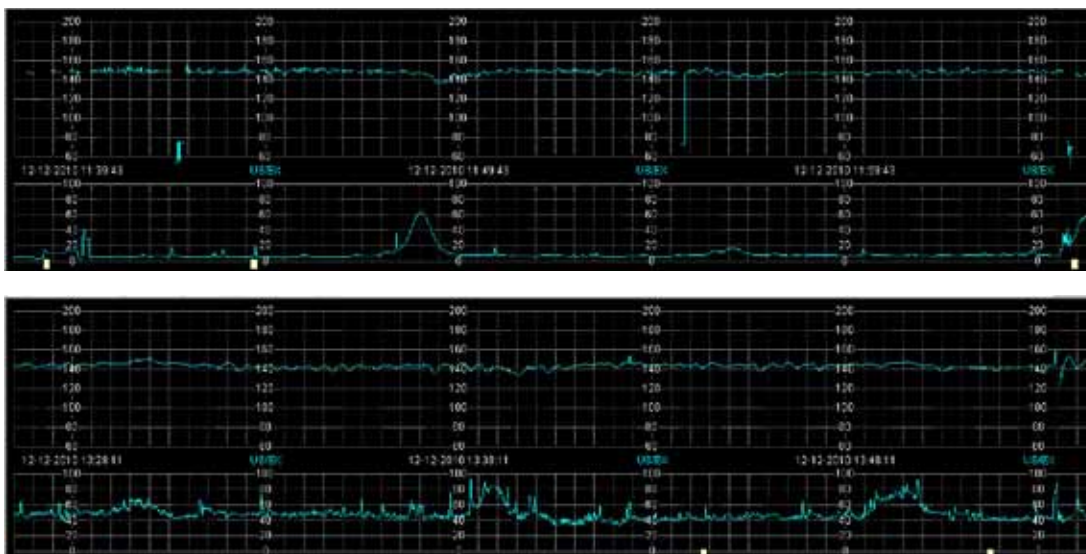
**Figuur 2. Patiënte A:** Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/ minuut. Tocogram: irregulaire contracties. Cardiogram: normaal, basishartfrequentie 140 slagen per minuut, goede variabiliteit, acceleratief, geen deceleraties. Totale duur van het cardiotocogram was 40 minuten.

test steeg langzaam van 6‰ op de dag van de opname naar 8‰ (overeenkomend met 40 ml bloed) in drie dagen daaropvolgend. Wegens verdenking op progressie van foetomaternale transfusie op basis van stijging van de Kleihauer-Betke-test, werd besloten tot een primaire sectio caesarea bij een amenorroeduur van 37 weken en 3 dagen. Er werd een dochter geboren met een goede start en apgarscores van 8 en 10, na respectievelijk 1 en 5 minuten en een gewicht van 3036 gram (P<sub>50-80</sub>). Postpartum bleek dat de pH in de navelstrengarterie 7,23 bedroeg met een base excess van -2 mmol/L en het Hb was 8,3 mmol/L (normaal: 10,6-13,4 mmol/L)<sup>4</sup>.

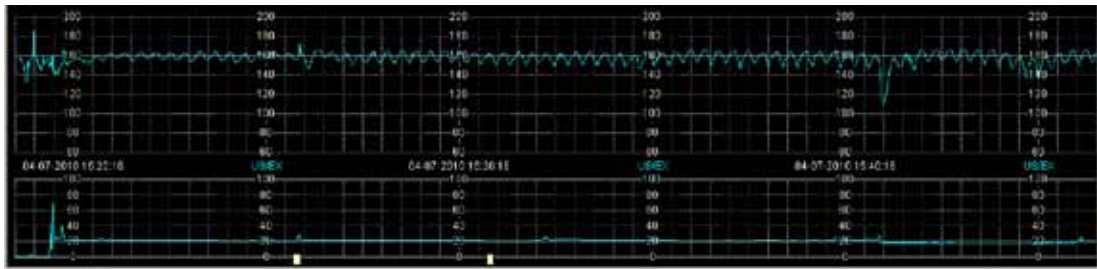
**Patiënte B**, een 33-jarige primigravida met bloedgroep A rhesus D positief, werd verwezen door de eerstelijns verloskundige bij een amenorroeduur van 34 weken, omdat ze sinds twee dagen verminderd foetaal leven voelde. Het CTG (zie figuur 3) was abnormaal. Patiënte was niet in partu. Bij echoscopisch onderzoek werden geen kindsbewegingen en geen ademhalingsbewegingen alsook een normale

hoeveelheid vruchtwater gezien. De placenta lag op de achterwand en retroplacentair werden er geen afwijkingen vastgesteld. De groei van het kind was conform de 5<sup>e</sup> percentiel. De PI van de arteria umbilicalis bedroeg 1,01 hetgeen conform de 'mean' is. De Vmax in de ACM was niet gemeten.

Op basis van het CTG werd besloten tot een sectio caesarea wegens verdenking van foetale nood. Er werd een bleke dochter geboren van 2000 gram (P<sub>20-50</sub>) met een slechte start en apgarscores van 0, 0 en 2 na respectievelijk 1, 5 en 10 minuten. De pH bepaald in de navelstrengarterie bedroeg 7,06 met een base-excess van -12 mmol/L, suggestief voor asfyxie. Het kind bleek een ernstige anemie te hebben met een Hb van 1,5 mmol/L. Post partum werd de uitslag van de Kleihauer-Betke-test bekend: deze bedroeg 40‰ overeenkomend met een foetaal bloedverlies van 200 ml. Het kind overleed 4½ uur postpartum ondanks intensieve behandeling en beademing. Er was sprake van ernstige perinatale asfyxie ten gevolge van massale foetomaternale transfusie en een IRDS graad 4.



**Figuur 3. Patiënte B:** Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/ minuut. Tocogram: regulaire contracties, 1 contracties/10 minuten. Cardiogram: abnormaal, basishartfrequentie 150 slagen per minuut, matige variabiliteit (< 5 slagen per minuut > 60 min), met name weinig beat-to-beat variabiliteit, geen acceleraties, ondiepe variabele deceleraties tijdens een contractie. Sommige stukken sinusoidaal patroon. Totale duur van het cardiotocogram 3 uur 23 minuten.



**Figuur 4. Patiënte C: Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/ minuut. Tocogram: geen contracties. Cardiogram: abnormaal, tachycardie van 160 slagen per minuut, weinig variabiliteit, geen acceleraties, ongecompliceerde deceleraties (duur < 60 sec en verlies < 60 slagen) zonder contracties. Sinusoïdaal patroon. Totale duur van het cardiotocogram was 2 uur en 10 minuten.**

**Patiënte C**, een 22-jarige primigravida met bloedgroep O rhesus D positief, werd bij een amenorroe duur van 27 weken en 6 dagen verwezen door de eerstelijns verloskundige in verband met verminderd foetaal leven voelen. Zij was al eerder bij een amenorroe duur van 19 weken en 1 dag in consult gezien na een auto-ongeval. Er is toen helaas geen Kleihauer-Betke-test ingezet.

Het CTG (zie fig.4) was abnormaal en toonde een sinusoïdaal patroon. Bij echoscopisch onderzoek was de groei van het kind conform de termijn met een normale hoeveelheid vruchtwater en werden slechts enkele foetale bewegingen gezien. Er werden geen tekenen van een hydrops foetalis gezien, wel was er een hoge Vmax in de ACM, suggestief voor foetale anemie. Zij werd verwezen naar een derdelijns centrum mede gezien de termijn. De Kleihauer-Betke-test bedroeg 6,8‰ (overeenkomend met 34 ml foetaal bloed).

Het foetale Hb uit de navelstrengpunctie bedroeg 2,0 mmol/L waarna een intra-uteriene transfusie werd verricht. De twee dagen daaropvolgend vertoonde het CTG geen verbeteringen. Er werd besloten tot een primaire sectio caesarea (bij een amenorroe duur van 28 weken en 1 dag) wegens verdenking van foetale nood bij een massale foetomaternale transfusie. Er werd een dochter geboren van 935 gram (P<sub>50-80</sub>) met een goede start en apgarscores van 8, 8 en 9 na respectievelijk 1, 5, en 10 minuten. In de navelstrengarterie werd een pH van 7,25 met een base-excess van -6 mmol/L en een Hb van 6,4 mmol/L bepaald. Het kind kreeg een bloedtransfusie, waarna ze goed opknapte. Bij nacontrole op de leeftijd van 6 weken, verkeerde het kind in een goede conditie.

### Bespreking

In alle hier besproken casus was er sprake van foetomaternale transfusie, waarbij alle patiënten zich meldden met dezelfde klacht: het voelen van verminderd foetaal leven. Alleen bij patiënte A was er mogelijk sprake van een uitlokkend moment. Bij de andere twee patiënten was er anamnestic geen recent uitlokkend moment te traceren.

Er worden geen vroege tekenen beschreven van foetomaternale transfusie. De trias van 'minder leven

voelen', 'sinusoïdaal patroon op het cardiotocogram' en 'hydrops foetalis' wordt gezien als laat teken van foetomaternale transfusie.<sup>5</sup>

### Incidentie

Lekkage van foetale cellen via de placenta naar de maternale circulatie komt in meerdere of mindere mate voor in alle zwangerschappen.<sup>6</sup> In 96% van de gevallen gaat het dan over kleine hoeveelheden van minder dan 1 ml.<sup>7</sup> Klinisch relevante foetomaternale transfusie van meer dan 30 ml kent een incidentie van 3:1000 geboortes.<sup>8,9</sup>

### Oorzaak

In 82% is de oorzaak onbekend, en spreken we van spontane foetomaternale transfusie. Bekende (mogelijke) oorzaken zijn afwijkingen aan placenta of navelstreng, maternaal trauma en ingrepen zoals uitwendige versie of amniocentese.

Er wordt wel een relatie gelegd tussen placentaire laesies met als oorzaak een probleem in de trofoblast.<sup>1</sup> Hierdoor kunnen foetale erythrocyten door de hogere druk in de foetale circulatie in de intervulleuze ruimte komen. Van daaruit kunnen ze migreren naar de maternale circulatie. Hoe groter het aantal laesies in de placenta, hoe groter de transplacentaire passage.

### Diagnostiek

De Kleihauer-Betke-test is voornamelijk de standaard test voor het aantonen van foetomaternale transfusie en de uitgebreidheid hiervan. Bij deze test wordt maternaal bloed in contact gebracht met een zuur medium en een kleuring: erythrosine B. Het basisprincipe is als volgt: haemoglobine F, een component van foetale erythrocyten, dat resistent is tegen het zure medium in tegenstelling tot de maternale erythrocyten, kleurt kersenrood tussen de ongekleurde maternale erythrocyten. Microscopisch wordt het aantal foetale erythrocyten als percentage tussen de maternale erythrocyten geteld.

De foetus heeft circa 85 ml/kg bloedvolume. Dit betekent dat een uitslag van 1‰ overeenkomt met 5 ml foetaal bloed (uitgaande van gemiddeld 5000 ml ma-

ternaal bloedvolume).<sup>3</sup> Een uitslag van < 1‰ maakt de diagnose foetomaternal transfusie dan zeer onwaarschijnlijk.

In de literatuur wordt flowcytometrie als alternatieve methode beschreven. Flowcytometrie is een optische detectiemethode, waarbij erythrocyten één voor één geteld en geanalyseerd worden. Deze test detecteert het aantal erythrocyten met een hogere fluorescerende intensiteit. De fluorescerende intensiteit van aan haemoglobine F bindende monoklonale antistoffen is groter bij foetale dan bij maternale erythrocyten, waardoor ze kunnen worden onderscheiden.

Zeer ernstige anemie gaat in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met hydrops. Er zijn andere bruikbare echoscopische parameters voor detectie van foetale anemie, voordat hydrops foetalis ontstaat, bijvoorbeeld cardiomegalie, afname van de hartcontractiliteit, toename van de miltomtrek en leverlengte bij de foetus.<sup>10</sup> Hydrops foetalis is tevens geassocieerd met een slechtere prognose.<sup>11</sup> De meest gebruikte echoscopische parameter is de flow in de ACM, weergegeven als de Vmax. Deze heeft een sensitiviteit van 100% en is vals positief bij 12%.<sup>12</sup>

#### *Chronische versus acute foetomaternal transfusie*

Voor de behandeling van anemie is een onderscheid tussen deze twee vormen belangrijk. Acute foetomaternal transfusie presenteert zich in de vorm van een hypovolemie. Vulling met donorerythrocyten is dan aangewezen.<sup>13</sup> Bij chronische foetomaternal transfusie is er geen ondervulling. Aangezien het bloedverlies langer bestaat is er sprake van een herstel in circulerend volume, een normovolemie, of zelfs een hydrops foetalis.

#### *Valkuil*

Een nadeel van beide testen is dat er ook een aanzienlijke kans op een fout-negatieve uitslag kan zijn, indien er sprake is van ABO-antagonisme tussen de bloedgroep van moeder en kind. Zo zal de Kleihauer-Betke-test, maar ook flowcytometrie, geen foetale erythrocyten detecteren als de moeder bloedgroep O heeft en het kind bloedgroep A, B of AB. De foetale erythrocyten zullen direct worden weggevangen door bijvoorbeeld het anti-A in het maternale bloed. Dit kan een foetomaternal transfusie maskeren en ten onrechte leiden tot geruststelling.

#### *Conclusie*

Bij een zwangere in het derde trimester, die verminderd foetaal leven voelt, dient er naast de anamnese ook een CTG en een echo naar het biofysisch profiel met metingen van de Vmax in de ACM verricht te worden. Het is belangrijk dat er ook een Kleihauer-Betke-test of flowcytometrie ingezet wordt wanneer foetomaternal transfusie wordt overwogen.

Op basis van de bestudeerde literatuur en de hier beschreven casuïstiek geven wij ter overweging of niet bij elke zwangere met verminderd foetaal leven voelen in het derde trimester standaard een Kleihauer-Betke-test verricht moet worden.

#### *Leerpunten:*

1. Foetomaternal transfusie is moeilijk vroegtijdig te herkennen en moet steeds onderdeel uitmaken van de differentiaal diagnose bij een zwangere die verminderd foetaal leven voelt, ook bij het ontbreken van een luxerend moment.
2. Indien de Kleihauer-Betke-test negatief is bij een patiënte met bloedgroep O, moet men bedacht zijn op een fout-negatieve uitslag door ABO-antagonisme.
3. Naast de Kleihauer-Betke-test en het CTG, is echoscopisch onderzoek en meting van de flow in de ACM, weergegeven als de Vmax, van groot belang bij de diagnostiek naar foetomaternal transfusie.

#### **Dankbetuiging:**

Onze dank gaat uit naar Dr. B.A. Semmekrot, kinderarts-neonatoloog in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, die het manuscript beoordeeld en commentarieerd heeft.

#### *Literatuur:*

1. Whitty, J.E., D.A. Garfinkel & M.Y. Divon, *Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population*. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1084-8.
2. Sundström, A.K., D. Rosén & K.G. Rosén, *Foetale bewaking met STAN*. Neovanta medical AB 2000. [http://www.neovanta.com/INT/Documents/1\\_CLD300201\\_31R1A.pdf](http://www.neovanta.com/INT/Documents/1_CLD300201_31R1A.pdf)
3. Moise, K.J., C.J. Lockwood & V.A. Brass, *Diagnosis and management of fetomaternal hemorrhage*. Up to date 2011. [http://www.uptodate.com.proxy.ubn.ru.nl:8080/contents/diagnosis-and-management-of-massive-fetomaternal-hemorrhage?source=search\\_result&search=kleihauer+betke+test&selectedTitle=1%7E12](http://www.uptodate.com.proxy.ubn.ru.nl:8080/contents/diagnosis-and-management-of-massive-fetomaternal-hemorrhage?source=search_result&search=kleihauer+betke+test&selectedTitle=1%7E12)
4. Poortmanen, G.A. & J.A. Schipper, *Anemie bij 2 zuigelingen door foetomaternal transfusie*. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:885-7.
5. Giacoia, G.P., *Severe fetomaternal hemorrhage: a review*. Obstet Gynecol Surv 1997;52:372-80
6. Wylie, B.J., M.E. D'Alton, *Fetomaternal Hemorrhage*. Obstet Gynecol 2010;115(5):1039-51
7. Kecskes, Z., *Large fetomaternal hemorrhage: clinical presentation and outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13:128-32.
8. Sebring, E.S. & H.F. Polesky, *Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects*. Transfusion 1990;30:344-57

9. Rubod, C., P. Deruelle, F. Le Goueff, V. Tunez, M. Fournier & D. Subtil, *Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage*. *Obstet Gynecol* 2007;110:256-60
10. Oepkes, D., R.H. Meerman, F.P. Vandenbussche, et al., *Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell alloimmunized pregnancies*. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:121-8.
11. Van Kamp, I.L., F.J. Klumper, R.S. Bakkum, et al., *The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment*. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668-73.
12. Mari, G., R.L. Deter, R.L. Carpenter, et al., *Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization*. Collaborative group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetus. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.

### Samenvatting

Klinisch relevante foetomaternale transfusie kent een incidentie van 3:1000 geboortes. We beschrijven drie casus van foetomaternale transfusie met drie verschillende presentaties en neonatale resultaten. Alle drie zwangeren presenteerden zich met het voelen van verminderd foetaal leven.

Momenteel gebruiken we het foetale cardiotocogram en echoscopisch onderzoek voor de evaluatie van de foetale conditie. Een belangrijke aanvullende parameter, naast de Kleihauer-Betke-test, voor het diagnosticeren van foetomaternale transfusie, is het meten van de Vmax in de arteria cerebri media (ACM). Een valkuil van de Kleihauer-Betke-test is ABO-antagonisme. Dit treedt op indien moeder bloedgroep O heeft en haar ongeboren kind A,B of AB. Dit geeft een fout-negatief resultaat van de Kleihauer-Betke-test.

### Trefwoorden

Foetomaternale transfusie, casuïstiek, Kleihauer-Betke-test, flowcytometrie, ABO-antagonisme, foetale anemie, foetale bewegingen

### Summary

Clinical relevant fetomaternal transfusion is a rare condition with an incidence of 3:1000 patients. We present three cases of fetomaternal transfusion with three different presentations and neonatal outcomes. The first signs were similar: all three pregnant

women had a decrease in fetal movements. Presently we use cardiotocography and ultrasound as diagnostics for fetomaternal transfusion. An important parameter in diagnosing fetomaternal transfusion, besides the Kleihauer-Betke test, is the peak systolic velocity in the middle cerebral artery. Also, the pitfall is described of ABO-antagonism when the mother has blood type O en her unborn child has A, B or AB, resulting in a false-negative Kleihauer-Betke test.

### Keywords

Fetomaternal transfusion, case reports, Kleihauer-Betke test, flowcytometry, ABO-antagonism, fetal anemia, fetal movements, fetomaternal hemorrhage

### Auteurs

Drs. P.A.H.H. van der Heijden,

ANIOS Gynaecologie;

Drs. J.H. de Kruif, gynaecoloog;

Dr. J.M.J. Sporken, gynaecoloog

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Gynaecologie/Verloskunde, Nijmegen

### Correspondentie

Drs. Patty A.H.H van der Heijden

Kronenburgersingel 187, 6511 AP Nijmegen

06-15699305

pattyvanderheijden@gmail.com



# Advanced User Group Meeting Hologic Benelux

**Donderdag 7 en vrijdag 8 juni 2012**

Hotel Van der Valk in Almere

## Programma donderdag 7 juni 2012

17.00-19.00	Ontvangst met drankje en hapje; check-in hotelkamer
20.00	Optreden zangeres Wende Sniijders
20.30	Diner

## Programma vrijdag 8 juni 2012

08.00-09.00	Ontbijt
09.00-17.00	Presentaties bestaande uit de volgende onderwerpen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hologic the women's health company: company overview and developments</li> <li>• NovaSure endometrial ablation procedure under local anaesthesia</li> <li>• NovaSure: clinical update</li> <li>• Marketing en Public Relations</li> <li>• Adiana Radiopaque</li> <li>• Adiana permanent contraception in outpatient setting</li> <li>• Myomectomy and polypectomy</li> <li>• MyoSure (hysteroscopic removal of fibroids and polyps): Dutch experiences</li> <li>• The new Dutch reimbursement system</li> <li>• Importance of fluid management with hysteroscopy</li> <li>• Aquilex fluid control system</li> <li>• MyoSure virtuele training met VirtaMed</li> </ul>

## Aanmelden:

Stuur een e-mail naar [diane.scheggetman@hologic.com](mailto:diane.scheggetman@hologic.com)

# Verhoogde waarden van troponine in de zwangerschap: goede parameter voor myocardschade of fysiologisch fenomeen?

E.P.C. Plompen, R.P.L.M. Hoogma en R.G.W. Nijman

Een zwangere meldde bij een poliklinische routinecontrole hartkloppingen en werd door de huisarts verwezen naar de spoedeisende hulp voor beoordeling door de cardioloog. Bij routinematige follow up werd als geïsoleerde afwijkende bevinding een verhoogde waarde van troponine I aangetroffen. Er was geen specifieke kennis bij de behandelend cardioloog over de relatie tussen verhoogde troponinewaarden en zwangerschap. Kan een verhoogde waarde fysiologisch worden verklaard in de zwangerschap of duiden afwijkende waarden op onderliggende pathologie en is nadere diagnostiek danwel follow up geïndiceerd?

In dit artikel wordt de relatie tussen verhoogde troponinewaarden en zwangerschap beschreven en de klinische relevantie daarvan benadrukt.

## Ziektegeschiedenis

Een 23-jarige primigravida werd verwezen bij tien weken amenorrhoeëduur in verband met vaginaal bloedverlies. Bij echoscopisch onderzoek werd een intacte intra-uteriene eenling graviditeit gezien met een positieve regelmatige coractie. Aanvullend onderzoek liet de volgende uitslagen zien; cervixsmear PAP 1, chlamydia PCR en een banale kweek waren negatief. Het vaginale bloedverlies verminderde spontaan, waarop patiënte voor verdere controles naar de verloskundige werd verwezen.

Bij een amenorrhoeëduur van 32 weken werd zij door de huisarts verwezen naar de spoedeisende hulp voor beoordeling door een cardioloog in verband met hartkloppingen voor het ontbijt. Deze klachten hielden drie uur aan, met dyspnoe en tintelingen in armen en benen. Er was geen sprake van pijn of druk op de borst. Wel had patiënte een drukkend gevoel in de oren, neus en een vol gevoel in het hoofd, wat toenam bij positieverandering. Patiënte had der-

gelijke klachten vóór de zwangerschap eerder gehad. Deze klachten hielden destijds 15 minuten aan.

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt astma, recidiverende pneumonieën, polycysteusovariumsyndroom met metrorrhagie en recidiverende urineweginfecties.

Patiënte gebruikt foliumzuur, zwangerschapsvitaminen en homeopathische middelen.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke vrouw gezien met een tensie van 114/75 mm Hg bij een pols van 103/min ra. De zuurstofsaturatie was 98%. Aan hart, longen en abdomen geen bijzonderheden. Er was geen kloppijn van de sinussen.

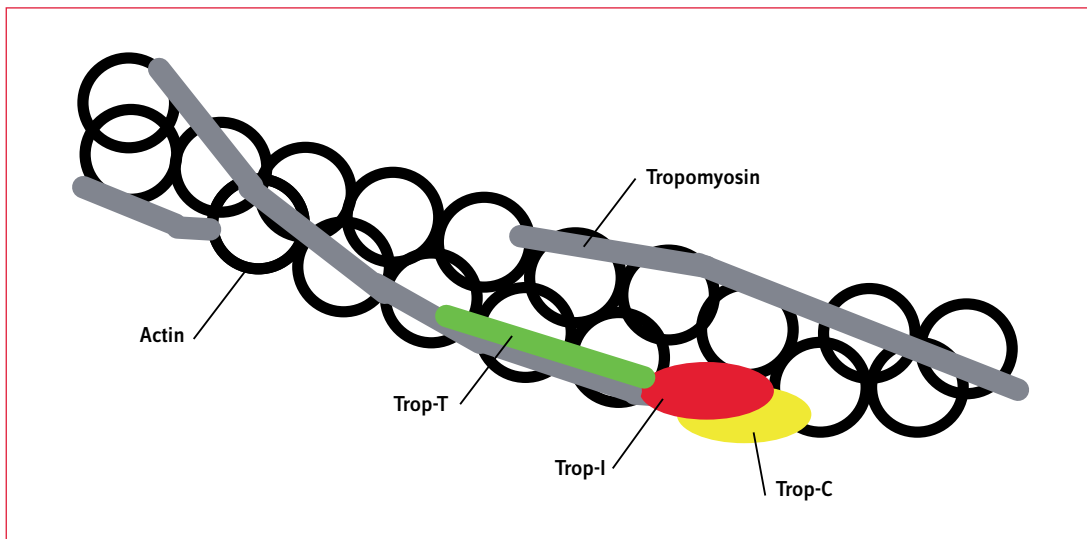
Aanvullend onderzoek liet, behoudens een sinustachycardie en een negatieve T in III, AVR en V1, een normaal ECG zien. Laboratoriumonderzoek Hb 6,9 mmol/L (N<7,5-10mmol/L), MCV 93 fl (N 80-100 fl), glucose 3,6 mmol/L (N 4,0-8,6 mmol/L), BSE 30mm/uur (N1-20 mm/uur), CRP <6 mg/L (N 0-88 mg/L), TSH 3,14 mU/L (N 0,4-4,0 mU/L), FT4 10,2 pmol/L (N 11-24 pmol/L), CK 363 U/L (N 0-170 U/L), CK-MB 4 µg/L (N 0-10 µg/L) en troponine I 0,033 µg/L (N <0,011 µg/L). Albuminurie negatief.

Samenvattend een primigravida met een amenorroe van 32 weken met hartkloppingen en een verhoging van troponine I.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan fysiologisch verhoogde waarden passend bij het derde trimester van een zwangerschap, (cardiale) ischaemie of een acuut coronair syndroom.

Na overleg tussen gynaecoloog en cardioloog werd patiënte opgenomen ter observatie met ritmemonitoring en werd het troponinegehalte vervolgd. Het troponine normaliseerde gedurende de opname en daalde tot <0.01 µg/L de dag na opname. De telemetrie liet geen afwijkingen zien. Het gehele klinische beloop werd geduid als best passend bij een





Figuur 1. Troponine

passagere supraventriculaire tachycardie.

Bij poliklinische controle vier weken na ontslag vertelde patiënte dat zij nog een of tweemaal last had gehad van lichte hartkloppingen bij inspanning. Deze duurden slechts enkele minuten. Een holterregistratie liet een sinusritme zien zonder ritme- of geleidingsstoornis. Een echocardiogram liet geen afwijkingen zien.

Voor verdere prenatale controles werd patiënte verwezen naar de verloskundige. Zij is uiteindelijk thuis onder leiding van de verloskundige bevallen van een gezonde zoon van 4140 gram met een prima start (Apgar 9/10).

### Beschouwing

Troponine I (ook wel Troponine T genoemd) is een onderdeel van het troponine-complex, welke de interactie van actine en myosine in de spier reguleert. Het is een eiwit, afkomstig van myocyten, dat vrijkomt bij het optreden van (irreversibele) myocardschade door celnecrose en proteolyse.

Troponine I is de biomarker van eerste keuze bij de diagnostiek van myocardschade vanwege de zeer hoge specificiteit voor myocardweefsel in combinatie met een hoge sensitiviteit.<sup>1</sup> Troponine I kan echter ook bij andere aandoeningen verhoogd zijn zoals nierziekten, endotheelschade bij ischaemie en is mogelijk ook leeftijdsafhankelijk.<sup>2</sup> Bij myocardschade is de mate van stijging van troponine afhankelijk van de infarctgrootte. De piekwaarde wordt na 12 uur bereikt en kan vervolgens tien dagen of langer verhoogd blijven. Deze variabelen maken het moeilijk de verhoogde waarde te duiden. Ook is troponine een onduidelijke parameter om een behandeling te monitoren.<sup>3</sup>

De incidentie van myocardschaemie in de zwanger-

schap bedraagt 1 op 10.000 levendgeborenen. Het is waarschijnlijk dat deze incidentie in de komende jaren zal toenemen als gevolg van het feit dat vrouwen op steeds latere leeftijd moeder worden.<sup>4</sup> De maternale mortaliteit bij myocardschaemie varieert sterk en ligt tussen de 5,1 en 38%. De mortaliteit tijdens de partus is echter tweemaal groter dan de mortaliteit bij een myocardinfarct voor- of na de partus.<sup>5</sup> Bij een zwangere vrouw kan het lastig zijn de diagnose myocardinfarct te stellen, aangezien symptomen als dyspnoe en misselijkheid geduid kunnen worden als fysiologische verschijnselen in de zwangerschap. Biologische (biomarkers) parameters helpen tot dusver door de sterke variabiliteit met name in de zwangerschap slechts in beperkte mate. Creatine kinase (CK) en ook CK-MB stijgen tot twee keer zo hoge waarden binnen 30 minuten na de partus, met een maximumwaarde 24 uur na de partus door vrijkomen van deze enzymen uit uterus en placenta. Troponine I echter laat slechts een kleine stijging na de partus zien binnen de normaalwaarden en wordt daarom aangewezen als biomarker van eerste keuze voor de diagnostiek van een myocardinfarct in de zwangerschap en rondom de bevalling.<sup>6</sup>

Een uitzondering hierop vormen vrouwen met pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie. Bij hen is namelijk een lichte stijging van het troponine I te zien, significant hoger dan de troponine I waarde bij normotensieve zwangeren. Het troponine I bij pre-eclampsie is bovendien significant hoger dan het troponine I bij patiënten met zwangerschapshypertensie en de mate van stijging is daarnaast ook geassocieerd met de ernst van de pre-eclampsie.<sup>7,8</sup> Behandeling van pre-eclampsie met magnesiumsulfaat geeft een significante daling van het troponine I.<sup>9</sup> Daarnaast lieten Yang et al. zien dat bij 70% van de zwangeren met pre-eclampsie sprake is van een stij-

ging van het troponine I, suggererend dat myocardschade een veelvoorkomend verschijnsel is bij deze aandoening.<sup>10</sup> Subklinische verhoogde troponinewaarden lijken een verhoogd risico te geven op longoedeem met name bij ernstige vroege preeclampsie. Pre-eclampsie is een multisysteemziekte waarbij endotheelschade en vasospasme leiden tot onder andere renale, placentaire en cerebrale schade. Het komt in 3-5% van alle zwangerschappen voor en is daarmee een van de meest voorkomende complicaties van de zwangerschap.<sup>11</sup> Myocardschade bij pre-eclampsie kan mogelijk verklaard worden door decompensatio cordis tengevolge van volume overbelasting, verhoging van de afterload en mogelijk ook directe schade aan het hart. Deze cardiale factoren spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van longoedeem, een belangrijke complicatie van pre-eclampsie.<sup>12</sup> Bij echocardiografisch onderzoek blijkt dat bij patiënten met pre-eclampsie tijdens de zwangerschap en 3-6 maanden postpartum sprake is van een beperkte diastolische linker ventriekelfunctie. Bij vrouwen met vroeg ontstane pre-eclampsie (partus noodzakelijk <34 weken) is deze dysfunctie groter dan bij vrouwen bij wie pre-eclampsie in een later stadium ontstaat.<sup>13</sup>

Vrouwen die pre-eclampsie hebben doorgemaakt hebben een grotere kans op cardiovasculaire ziekten. Zo is het relatieve risico op hypertensie, ischaemische hartziekte, beroerte en veneuze trombo-embolie 10-20 jaar na pre-eclampsie significant verhoogd ten opzichte van vrouwen die geen pre-eclampsie doormaakten. Het absolute risico op een cardiovasculaire gebeurtenis tussen de 50 en 69 jaar is zelfs verdubbeld bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis. De hoogte van het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis is afhankelijk van de ernst van de pre-eclampsie. Het risico is dan ook het sterkst toegenomen bij vrouwen met vroeg ontstane of recidiverende pre-eclampsie en bij multipara met pre-eclampsie.<sup>14,15</sup> Het is niet bekend of dit verhoogde risico veroorzaakt wordt door een onderliggende predispositie voor zowel pre-eclampsie als cardiovasculaire ziekte en/of doordat pre-eclampsie permanente vaatveranderingen veroorzaakt welke leiden tot cardiovasculaire ziekte.

In deze casus blijft de oorzaak van de troponine-stijging onduidelijk. De klachten van patiënte zijn spontaan verdwenen en er zijn, ook in het verdere beloop, geen andere afwijkingen opgetreden. Desalniettemin is het bij een verhoging van het troponine I in de zwangerschap van belang alert te zijn op onderliggende factoren om gevolgen voor de korte en lange termijn in kaart te brengen.

### Conclusie

In deze casus lijkt de verhoogde waarde van troponine I een fysiologische stijging in het derde tri-

mester van de zwangerschap. Een stijging van het troponine I gedurende de zwangerschap is normaliter een niet-fysiologisch verschijnsel. Het duidt meest waarschijnlijk op myocardschade, maar is daarvoor niet volledig specifiek en kan daardoor ook niet als screeningstest gebruikt worden. Desalniettemin wordt troponine I gezien als biomarker van eerste keuze bij de diagnostiek van het myocardinfarct zowel binnen als buiten de zwangerschap. Troponine I waarden kunnen verhoogd zijn bij zwangeren met hypertensieve aandoeningen van de zwangerschap, met name bij pre-eclampsie, wat duidt op het optreden van myocardschade. Vrouwen die pre-eclampsie hebben doorgemaakt hebben een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten later in het leven. Cardiovasculaire risicoscreening is derhalve noodzakelijk.

Het is onbekend of deze cardiovasculaire ziekten het gevolg zijn van de pre-eclampsie of dat beide aandoeningen worden veroorzaakt door een gezamenlijke predispositie. Verder onderzoek op dit gebied zal moeten uitwijzen of vroege herkenning van deze risicofactoren kan leiden tot een betere preventie van optreden van cardiovasculaire ziekten.

### Literatuur

1. Alpert, J.S., K. Thygesen, E. Antman, J.P. Bassand JP., *Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology 2000; 36; 3:959-96
2. Lim, W., R. Whitlock, V. Khera, P.J. Devereaux, A. Tkaczyk, D. Heels-Ansdell, M. Jacka, D. Cook, *Etiology of troponin elevation in critically ill patients*. Journal of critical care [0883-9441] 2010; 25; 2:322-328
3. Chan, D., L.L. Ng, *Biomarkers in acute myocardial infarction*. BMC medicine 2010; 8:34 -34
4. Kealey, A., *Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management*. The Canadian journal of cardiology 2010; 26; 6:185 -189
5. Roth, A., U. Elkayam, *Acute myocardial infarction associated with pregnancy*. Journal of the American college of cardiology 2008; 52; 3: 171-180
6. Shivvers, S.A., F.H. Wians jr, J.H. Keffer, S.M. Ramin, *Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery*. Am J Obstet Gynaecol 1999; 180: 122-7
7. Fleming, S.M., T. O'Gorman, J. Finn, H. Grimes, K. Daly, J.J. Morrison, *Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension*.

- British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000; 107: 1417-1420
8. Yang, X.F., D.H. Lu, Z.P. Wang, J. He, H.Z. Wang, M.Y. Dong, *Changes of serum cardiotrophin I and cystatin C in preeclampsia and clinical significance thereof*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2006; 86(45):3190-2
  9. Atalay, C., G. Erden, T. Turhan, G. Yildiran, O.F. Saraçoglu & Y. Koca, *The effect of magnesium sulfate treatment on serum cardiac troponin I levels in preeclamptic women* - Acta Obstet Gynaecol Scand 2005; 84:617-62
  10. Yang XF, Wang HZ, Wang ZP, Dong MY. Alteration and significance of serum cardiac troponin I and cystatin C in preeclampsia. Clin Chim Acta 2006; 374:168-169
  11. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357: 53-56
  12. Duvekot JJ. Troponine-T bepalingen bij patiënten met preëclampsie. J.J. Duvekot, symposium Zwangerschap en cardiovasculaire afwijkingen, 23 januari 2009
  13. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. Journal of hypertension 2009; 27:2257-2264
  14. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335(7627):974
  15. McDonald SD, Malinowski A, Oi Zhou, Yusuf S, Devreux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am heart J 2008;156:918-30

#### Samenvatting

Bij een primigravida met een amenorroe van 32 weken bleek bij routinematige cardiologisch onderzoek wegens hartkloppingen kortdurend een verhoogde waarde van troponine I te bestaan. Een stijging van troponine I in de zwangerschap is een niet fysiologisch fenomeen en kan verhoogd zijn bij zwangeren met hypertensieve aandoeningen en preeclampsie en duidt op myocardschade. Cardiovasculaire screening is geïndiceerd in verband met een toegenomen kans op cardiovasculaire ziekten later in het leven.

#### Trefwoorden

Zwangerschap, troponine, myocardschade, hypertensie, pre-eclampsie, cardiovasculaire ziekte.

#### Summary

A woman in the third trimester of pregnancy suffered from cardiac arrhythmias and had isolated elevated troponin levels that normalized after conservative treatment. Elevation of troponin levels is also in pregnancy a primary marker of myocardial infarction. It is associated with gestational hypertension and preeclampsia. Cardiovascular screening is indicated because of an increased probability of cardiovascular diseases later in life.

#### Key words

Pregnancy, troponin I, myocardial infarction, hypertension, preeclampsia, cardiovascular disease.

#### Auteurs

**E.P.C. Plompen**, voormalig co-assistent afdeling obstetrie en gynaecologie, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda. Thans werkzaam als arts-onderzoeker Maag-, Darm-, Leverziekten, Erasmus MC.  
**R.P.L.M. Hoogma**, internist - endocrinoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda  
**R.G.W. Nijman**, gynaecoloog - perinatoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda

#### Gemelde (financiële) belangenverstrengeling:

Geen

#### Correspondentieadres

Drs R.G.W. Nijman, gynaecoloog - perinatoloog  
 Groene Hart Ziekenhuis  
 Graaf Florisweg 77-79  
 2805 AH Gouda  
 telefoon 0182-505050  
 e-mail: remco.nijman@ghz.nl

# Zorg voor een GHB-verslaafde zwangere; tussen droom en daad

M.H. Bakker, J.J. Peters, D.J. Pot, J.G. Upmeijer, K.M. Paarlberg

De wetenschappelijke literatuur over verslaving aan gammahydroxyboterzuur (GHB) tijdens de zwangerschap is zeer beperkt. Wij presenteren een 30-jarige primigravida met een GHB-verslaving die werd verwezen naar de POP-poli (psychiatrie, obstetrie, pediatriepoli) van Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn, waarbij het vooraf opgestelde behandelplan in de praktijk niet kon worden gevolgd. Het POP-team koos ervoor zonder gedwongen afkicktraject de zorg voor moeder en kind te optimaliseren. Met deze casus willen we aandacht vragen voor de GHB-verslaafde zwangere en handvatten bieden aan toekomstige behandelaars van moeder en kind.

## Achtergrond

GHB is een inhiberende neurotransmitter die van nature in de hersenen voorkomt. GHB wordt in toenemende mate gebruikt als partydrug vanwege de ontremmende en libidoverhogende eigenschappen. Ook buiten het uitgaansleven wordt GHB steeds vaker gebruikt, en is de hulpvraag vanwege GHB-verslaving de afgelopen jaren toegenomen. Het huidige aantal GHB-gebruikers in Nederland wordt geschat op 22.000.<sup>1</sup> De belangrijkste symptomen van GHB-intoxicatie zijn bewustzijnsverlaging en vegetatieve verschijnselen.<sup>2</sup> Onthouding kenmerkt zich onder andere door tremor, agitatie, hallucinaties en insulpen en dient behandeld te worden met ondersteunende maatregelen en hoge doses benzodiazepines. De mogelijkheid van gecontroleerd afkicken via medicinale GHB wordt nog onderzocht.<sup>2</sup> Er is weinig bekend over GHB-gebruik tijdens de zwangerschap. Het is onduidelijk of en in welke concentraties GHB de foetus bereikt, of de foetus GHB kan afbreken en welke effecten het heeft op de foetale ontwikkeling. Gezien deze onduidelijkheid en de algemene schadelijke gevolgen van een verslaving raden het Trimbos instituut en teratologie-informatiecentrum van het RIVM het gebruik van GHB tijdens de zwangerschap en lactatie af.<sup>3</sup> Een zoekopdracht in Pubmed en PsycINFO naar literatuur over GHB en zwangerschap tot januari 2012 met de zoektermen ('gamma hydroxybutyric

acid' OR 'sodium oxybate' OR '4 butyrolactone' OR 'liquid ecstasy') AND ('pregnancy' OR 'fetus') leverde slechts twee relevante artikelen op.<sup>4,5</sup> In een recent review over drugsgebruik tijdens de zwangerschap worden nicotine, cannabis, heroïne, methadon, cocaïne, speed, hallucinogenen, benzodiazepines en alcohol besproken.<sup>6</sup> GHB-specifieke aanbevelingen ontbreken nog.

## Casus

Patiënte A, een 30-jarige primigravida, werd bij een amenorrhoeë (AD) van 11+6 weken door haar verloskundige aangemeld bij de POP-poli van Gelre Apeldoorn. A gebruikte sinds 15 jaar speed en sinds 4 jaar GHB waarbij ze negen maal was opgenomen wegens een GHB-intoxicatie. Sinds de zwangerschap was het GHB-gebruik afgenomen van 5 ml elke 2 uur naar 5 ml per 8 uur; speed gebruikte ze af en toe. A was dakloos en had een instabiele relatie. Tijdens het eerste consult bij de gynaecoloog werd met patiënte de optie besproken om de zwangerschap af te breken gezien de expositie aan eerder genoemde middelen en haar huidige sociale situatie. Patiënte wilde de zwangerschap uitdragen.

## Zwangerschapscontroles: het plan

Het POP-team maakte bij AD 19 weken afspraken over het gezamenlijke beleid. Afsproken werd om patiënte te zien op de polikliniek psychiatrie en elk trimester een screening op drugs te laten verrichten. Reguliere policontroles en een geavanceerd echografisch onderzoek (GUO) bij AD 20 weken werden afgesproken bij de gynaecoloog. Er werd afgesproken een prenataal consult met de kinderarts te plannen en de neonat op de couveuze-afdeling op te nemen en op onttrekkingsverschijnselen te monitoren middels de Finnegan score.<sup>7</sup> Er zou een klinisch kraambed komen waarin met behulp van de afdeling Preventie van GGNet (GGZ-instelling te Apeldoorn) de moeder-baby-interactie zou worden geobserveerd volgens de methode van de 'ouder-baby-interventie'.<sup>8</sup> Na overleg met de huisarts werd het Advies- en

Meldpunt Kindermishandeling (AMK) ingelicht gezien de zeer zorgelijke situatie. Tevens werd er een medisch maatschappelijk werker als case manager aangesteld, die contact zou houden met het instituut voor verslavingszorg en de registrerende rol m.b.t. het nakomen van poli-afspraken op zich zou nemen. Driewekelijkse POP-besprekingen werden gepland om de ernst van de situatie te vervolgen en aanvullende maatregelen te bespreken.

### Zwangerschapscontroles: de praktijk

Tussen AD 17 en 27 weken verscheen A niet op de poli-controles, noch heeft zij een GUO laten verrichten op het afgesproken tijdstip. Het bleek niet mogelijk haar te traceren, ondanks navraag bij haar huisarts en de hulpinstanties waar zij bekend was.

Bij AD 30+3 bezocht patiënte de polikliniek psychiatrie en werd ze gediagnosticeerd met middelenmisbruik en een persoonlijkheidsstoornis niet anders omschreven (nao). Voor begeleiding hiervoor werd zij doorverwezen naar de regionale instelling voor verslavingszorg. Toxicologische screening vond plaats door middel van urinecontrole. De urine van A was bij AD 27+4 weken eenmaal positief voor cannabis gebruik. Bij AD 30+5 weken was de uitslag op GHB positief (2478 mg/L) en bij AD 34+5 werd zowel GHB (1688 mg/L) als amfetamine aangetoond. Het POP-team zag af van een gedwongen afkicktraject van GHB, omdat hoge doses benzodiazepinen voor de foetale ontwikkeling slechter geacht werden dan GHB-gebruik. Drugsgebruik is tot de partus niet meer aangetoond. De bloeddruk bleef de hele zwangerschap binnen de normaalwaarden. De foetus volgde een normale groeicurve tot een zwangerschapsduur van 35 weken, waarna de hoofdomtrek en het foetale gewicht afbogen tot onder de tiende percentiel. De Raad van de Kinderbescherming (RvK) sprak een voorlopige ondertoezichtstelling (VOTS) voor het ongeboren kind uit.

### Bevalling en kraamzorg

A werd bij AD 37+3 weken opgenomen in verband met haar sociale situatie en verslavingsproblematiek. Bij AD 38+5 weken werd de baring ingeleid. Tijdens de cervicale priming verdween A tegen advies gedurende meerdere uren uit het ziekenhuis en is zij door de politie terug gebracht. Een dag later braken haar vliezen spontaan en raakte A in partu. Wegens foetale nood en meconiumhoudend vruchtwater werd door middel van een vacuümextractie jongetje B geboren. B werd opgevangen door de kinderarts met een matige start en een Apgarscore van 5/7/8, pH navelarterie 7,13 en pH navelvene 7,20, geboortegewicht 2720 gram (25ste percentiel) en een schedelomtrek van 36,7 cm (98ste percentiel). Het aspect was dysmatuur zonder dysmorphieën. In de eerste paar uur toonde de zuigeling zich onrus-

tig en geprikkeld. Vanwege de mogelijkheid van een (bijkomende) infectie werd gestart met antibiotica en zuurstof. Nadien was de finnegan-score voortdurend normaal (maximaal 4) en herstelde B goed. Postpartum was de urine van A positief voor cannabis en negatief voor GHB. A ontwikkelde koorts in het kraambed en was afwisselend apathisch en gegiteerd. Zij kreeg antibiotica, benzodiazepines en haloperidol toegediend. Een infectie kon niet worden aangetoond. Het aanbod om gelijk na haar kraambed af te kicken sloeg zij af. A en partner hielden zich niet aan gemaakte afspraken en verschenen een aantal malen versuft op de afdeling neonatologie. In het belang van de veiligheid en gezondheid van het kind werd besloten om A na een medische controle uit het ziekenhuis te ontslaan. Jongetje B werd via een rechterlijke ondertoezichtstelling geplaatst in een pleeggezin. Tot op heden doorloopt B een normale groei en ontwikkeling, behoudens een ernstig perceptief gehoorverlies. Patiënte is niet verschenen op de nacontrole bij de gynaecoloog.

### Aanbevelingen

In bovenstaande casus was er sprake van een zwangere met een GHB-verslaving, die daarnaast speed en cannabis gebruikte tijdens de zwangerschap. Patiënte was niet gemotiveerd om af te kicken en vertoonde zorgmijndend gedrag. Het vooraf opgestelde behandelplan kon hierdoor in de praktijk niet gevolgd worden. Het POP-team koos ervoor zonder gedwongen afkicktraject de zorg voor moeder en kind te optimaliseren. Naar aanleiding van onze ervaring geven we enkele aanbevelingen voor de begeleiding van GHB-verslaafde zwangeren.

- *Screen op vaste tijdstippen op drugsgebruik*, maar besef dat de waarde van de bevindingen onduidelijk is. Door de korte halfwaardetijd van GHB en mogelijk afzien van inname voor de test is GHB niet altijd te detecteren. Daarnaast scheiden chronische gebruikers en zwangere vrouwen hogere concentraties GHB in de urine uit dan niet-zwangere vrouwen. Om vals-positieve testuitslagen te vermijden wordt geadviseerd om de GHB-concentratie te corrigeren voor de kreatinineconcentratie of een hogere afkapwaarde te nemen.<sup>4</sup> In bovenstaande casus werd GHB-gebruik in de urine bepaald met behulp van GC-MS (gaschromatografie met massaspectrometrie) waarbij GHB wordt omgezet in gamma-butyrolacton (GBL) en de som van omgezette GBL en natuurlijk GBL vervolgens wordt gemeten. We hanteerden een hoge detectiegrens van 10 mg/l. Houd er tevens rekening mee dat een verslaafde zwangere – net als in de casus – mogelijk meerdere verschillende typen drugs tijdens de zwangerschap gebruikt.
- *Overweeg en bespreek afkicken tijdens de zwangerschap*. De foetus loopt mogelijk meer schade op door hoge doses benzodiazepines, dan door GHB-gebruik.

Bovendien kan eventuele continuering van het GHB-gebruik naast de benzodiazepines tot epileptische insulten en ademdepressie leiden waarvoor IC-opname noodzakelijk kan zijn. Waarschijnlijk is in de toekomst afkicken via medicinaal gebruik van GHB een mogelijkheid.<sup>2</sup>

• *Monitor het welzijn van het kind.* Bij verslaafde zwangeren is er een verhoogde kans op intra-uteriene groeiretardatie, vroeggeboorte en intra-uteriene vruchtdood. Daarom zijn regelmatige echografische controles geïndiceerd. Na de geboorte moet bij de neonat rekening gehouden worden met onttrekingsymptomen. Een associatie tussen prenatale expositie aan GHB en perceptief gehoorverlies is niet uit te sluiten.

• *Houd rekening met zorgmijding.* Het behandelteam dient zich flexibel op te stellen, om zoveel mogelijk het voorgestelde behandelplan te kunnen uitvoeren. Door zorgmijding goed te registreren kan een inschatting worden gemaakt of een succesvolle ouder-kind relatie mogelijk is.

• *Bundel en deel expertise.* Het verdient aanbeveling om zwangeren met verslavingsproblematiek en/of zorgmijdend gedrag in een multidisciplinair (POP) team te begeleiden om de zorg voor moeder en kind zo goed mogelijk te coördineren. Het nauw samenwerken van de kinderarts, gynaecoloog en psychiater leidt tot een daadkrachtiger team waarin beslissingen sneller genomen kunnen worden.

### Over de POP-poli

De POP-poli in Apeldoorn is in 2009 opgericht naar voorbeeld en advies van het POP-expertisecentrum in het St. Lucas Andreas Ziekenhuis te Amsterdam<sup>9</sup> om de communicatie en de zorg rondom (toekomstig) zwangere vrouwen met psychiatrische problematiek en hun nog ongeboren kind te optimaliseren. Naast 'vrouwen met verslavingsproblematiek' is de doelgroep: vrouwen met een psychiatrische aandoening, vrouwen die psychofarmaca gebruiken, vrouwen met een eerstelijns verwante met een psychiatrische aandoening en/of sociale problematiek. Het doel is verloskundige complicaties te verminderen, de gemoedstoestand van de aanstaande moeder te verbeteren en de hechting tussen moeder en kind te verbeteren.

### Literatuur

1. *Nationale Drugsmonitor Jaarbericht 2010.* Utrecht: Trimbos Instituut, 2011.
2. van Noorden M.S., R. Kamal, C.A.J. de Jong, A.C.M. Vergouwen & F.G. Zitman, *GHB-afhankelijkheid en -onthoudingssyndroom.* Ned. Tijdschrift. Geneesk. 2010 153:A1286.
3. Anonymous, *GHB en Zwangerschap.* www.trimbos.nl/onderwerpen/alcohol-en-drugs/ghb/ghb-algemeen/zwangerschap. Trimbos Instituut,

2011.

4. Raknes G., L. Aronsen & O.M. Fuskevåg, *Urinary Concentration of Gamma-Hydroxybutyric Acid and Related Compounds in Pregnancy.* J. Anal. Toxicol. 2010 34: 394-399.
5. Kuzckowski K.M., *Liquid ecstasy during pregnancy.* *Anaesthesia.* 2004 59:915-926.
6. Wong S., A. Ordean, M. Kahan, *Substance use in pregnancy* J Obstet Gynaecol Can. 2011 33(4):367-84.
7. Finnegan L.P., R.E. Kron, J.F. Connaughton & J.P. Emidl, *Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother.* Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1975 12:19-32.
8. van Doesum K., *An early preventive intervention for depressed mothers and their infants. It's efficacy and predictors of maternal sensitivity.* Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 6 december 2007
9. Wewerink A., A. Honig, M.H.B. Heres & J.M.B. Wennink, *Stand van zaken: Psychiatrische stoornissen bij zwangeren en kraamvrouwen.* Ned. Tijdschrift. Geneesk. 2006;150:294-8

### Samenvatting

**Titel: Zorg voor een GHB-verslaafde zwangere; tussen droom en daad.**

De wetenschappelijke literatuur over GHB-verslaving in de zwangerschap is zeer beperkt. Wij presenteren een patiënte, een 30-jarige primigravida met een GHB-verslaving, die verwezen werd naar het psychiatrie-, obstetrie- en pediatrie-expertisecentrum (POP-poli) van Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn. Patiënte was niet gemotiveerd voor een afkicktraject en vertoonde zorgmijdend gedrag waardoor de zwangerschapcontroles niet verliepen zoals gepland. Reeds in een vroeg stadium werd het AMK ingeschakeld. Het POP-team koos ervoor zonder gedwongen afkicktraject de zorg voor moeder en kind te optimaliseren, omdat hoge doses benzodiazepinen voor de foetale ontwikkeling slechter geacht werden dan GHB-gebruik. Medisch gezien verliepen de zwangerschap en partus zonder complicaties. Het kraambed was gecompliceerd door koorts en heftige onttrekingsverschijnselen. De neonat had een matige start en werd uiteindelijk ondergebracht in een pleeggezin. Behoudens een ernstig perceptief gehoorverlies doorloopt de neonat een normale groei en ontwikkeling. Wij raden aan bij GHB-verslaafde zwangeren op vaste tijdstippen op drugsgebruik te screenen, de mogelijkheid van afkicken tijdens de zwangerschap zorgvuldig te overwegen, het welzijn van het kind intensief te monitoren, rekening te houden met zorgmijding en expertise te bundelen in een multidisciplinair team.

**Trefwoorden**

GHB; verslaving; zwangerschap; afkicken; zorgmijding.

**Summary**

Title: **Management of a pregnant woman addicted to GHB; plan and practice.** There is limited scientific literature on GHB use in pregnancy. We present a 30-year-old primigravida addicted to gamma-hydroxybutyric acid (GHB). The patient was not motivated for detox treatment and showed care avoiding behavior. Because of this, the initial plan of management could not be taken into practice. In an early stage the child abuse centre was informed. The POP team (psychiatry, obstetrics, pediatrics) refrained from a forced detox treatment with high doses of benzodiazepines, as this might be worse for fetal development compared to GHB use. Both pregnancy and parturition passed without medical complications. The puerperium was complicated by fever and severe withdrawal symptoms. The neonate had a moderate start and

was accommodated in a foster family. Until now, the child shows a normal development besides a severe perceptive hearing impairment. In case of GHB addiction special attention should be paid to screening on drugs, possibilities for detox treatment, monitoring of the neonate, care avoiding behaviour; preferably in a multidisciplinary team.

**Auteurs**

**Mette Heleen Bakker**, MSc, basisarts.

**Joosje Janna Peters**, BSc, student geneeskunde.

**Drs. Dirk Jan Pot**, kinderarts.

**Drs. Jan Gerrit Upmeijer**, psychiater.

**Dr. Karen Marieke Paarlberg**, gynaecoloog en contactpersoon.

allen Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn

Apeldoorn, the Netherlands

e-mail: km.paarlberg@xs4all.nl

**Belangenverstrengeling**

Alle auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

**Naam van het geneesmiddel:** Lutrelef 3,2 mg (voor gebruik in combinatie met de LutrePulse pomp). **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Per injectieflacon 3,2 mg gonadorelinediacetaat. **Farmaceutische vorm:** Poeder voor injectievloeistof. **Therapeutische indicaties:** Bij de vrouw: steriliteit op basis van anti-oestrogeen resistente hypothalamie amenorrhoea en anovulatie. **Contra-indicaties:** Niet verdragen van een langdurige subcutane therapie. **Bijwerkingen:** Ontsteking op de injectieplaats, allergie, gevoelige borsten en gynaecomastie. Bij herhaalde toediening van > 0,5 mg: misselijkheid, buikpijn en hoofdpijn. De kans op meerlingzwangerschap is bij ovulatieinductie met gonadoreline verhoogd. **Registratiehouder:** Ferring BV, Postbus 184, 2130 AD Hoofddorp. **Registratienummer:** RVG 10919. **Afleverstatus:** UR. **Datum:** Sep 2010

**Naam van het geneesmiddel:** Menopur. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Menotrofine (HMG) (met een biologische activiteit van meer dan 2000 IE per mg actief bestanddeel), overeenkomend met 75 IE FSH en 75 IE LH per injectieflacon. **Farmacologische vorm:** poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Stoornissen in de fertiliteit ten gevolge van een onvoldoende endogene stimulatie van de gonaden. Bij de vrouw: infertiliteit veroorzaakt door anovulatie (inclusief polycysteus ovarium syndroom [PCOS]), indien behandeling met clomifencitraat geen resultaat heeft gehad. Bij de man: geselecteerde gevallen van een gestoorde spermatogenese. Menopur kan tevens gebruikt worden voor gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om meervoudige follikelgroei te induceren bij geassisteerde reproductietechnieken, zoals zoals in vitro fertilisatie gevolgd door embryo transfer (IVF/ET), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) en intracytoplasmatische sperma injectie. **Contra indicaties:** Bij vrouwen: Zwangerschap en lactatie, gynaecologisch bloedverlies met onbekende oorzaak, tumoren van de uterus, ovaria of mammae, tumoren van hypofyse of hypothalamus, overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of één van de hulpstoffen. In de volgende situaties is een positief behandelingsresultaat onwaarschijnlijk en daarom dient Menopur niet te worden toegepast bij: primair ovariumfalen, ovariumcysten of vergrote ovaria die niet het gevolg zijn van PCOS, malformatie van de geslachtsorganen niet verenigbaar met zwangerschap, fibroide tumoren van de uterus niet verenigbaar met zwangerschap. Bij mannen: prostaatcarcinoom, testistumor **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Vóór en tijdens de behandeling dient bij vrouwen de ovariële activiteit gecontroleerd te worden door middel van echografie en serumeostradiol bepalingen. Bij de eerste verschijnselen van overmatige ovariële hyperstimulatie dient de behandeling onmiddellijk te worden afgebroken en dient te worden afgezien van hCG toediening. Deze voorzorgsmaatregel is vooral van belang bij patiënten met polycystische ovaria. Vóór behandeling met Menopur 75 IE dient een lichamenlijk onderzoek te worden uitgevoerd om anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, primair ovariumfalen of niet-gonadale endocrinologische afwijkingen uit te sluiten. De kans op meerling-zwangerschappen of spontane abortus is verhoogd bij ovulatie-inductie. Wees voorzichtig bij vrouwen met een verhoogd risico op trombo-embolische gebeurtenissen. **Bijwerkingen:** overmatige ovariële hyperstimulatie, bekkenpijn, hoofdpijn, buikpijn, opgezet buik, misselijkheid, pijn en reactie op de injectieplaats. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Polarisavenue 130, 2132 JX Hoofddorp. **Registratienummer:** RVG 24536. **Afleverstatus:** UR. **Datum:** Juli 2009

**Meer informatie over Vesicare / verkorte productinformatie. Samenstelling.** Vesicare 5 mg en Vesicare 10 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 5 mg en 10 mg solifenacinesuccinaat overeenkomend met 3,8 mg en 7,5 mg solifenacine. Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist. **Therapeutische indicatie.** Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieve blaas syndroom. **Dosering en wijze van toediening.** De aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen) is 5 mg eenmaal daags. Indien nodig mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags. Vesicare tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en dienen met wat vloeistof geheel te worden doorgeslikt. Vesicare dient niet gebruikt te worden bij kinderen. **Contra-indicaties.** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; urineretentie; gesloten kamerhoekglaucoom; myasthenia gravis; een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon) en patiënten die hemodialyse ondergaan; patiënten met ernstige leverinsufficiëntie; patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie die worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer zoals ketoconazol. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.** Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met Vesicare wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met klinisch significante obstructie van de blaas met een risico op urineretentie; gastro-intestinale obstructie; risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit; gelijktijdige behandeling met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol; hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren, zoals bisfosfonaten en bij patiënten met autonome neuropathie. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) of met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9). De dagelijkse dosering mag voor deze beide patiëntgroepen niet hoger zijn dan 5 mg. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld in patiënten met een neurogene oorzaak van overactiviteit van de blaas. Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij sommige patiënten op solifenacinesuccinaat. Indien angio-oedeem optreedt, dient solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en zal een geschikte behandeling moeten worden ingesteld. Omdat solifenacine, zoals andere anticholinergische stoffen, waargenomen is soms slaperigheid en vermoeidheid kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed. **Bijwerkingen.** Zeer vaak ( $\geq$  1/10) droge mond; vaak ( $\geq$  1/10, < 1/10) constipatie, misselijkheid, dyspepsie, buikpijn en wazig zien; soms ( $\geq$  1/1.000, < 1/100) urineweginfectie, cystitis, slaperigheid, dysgeusie, droge ogen, droge neusslijmvliezen, gastro-oesofageale reflux, droge keel, droge huid, moeilijkheden met mictie, vermoeidheid, perifeer oedeem; zelden ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000) duizeligheid, hoofdpijn, colon-obstructie, fecale impactie, braken, pruritus, huiduitslag, urineretentie; zeer zelden (< 1/10.000) hallucinaties, verwarde toestand, erythema multiforme, urticaria, angio-oedeem. Verlengde QT-tijd en torsade de pointes zijn gerapporteerd. Vesicare is uitsluitend verkrijgbaar op recept. Volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar bij: Astellas Pharma B.V. Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp. Tel.: 071-5455854 Fax: 071-5455850. Laatste wijziging SmPC september 2011

Referenties: 1. SmPC Vesicare 5 mg en 10 mg (september 2011).

Astellas Pharma B.V., Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp.  
Tel: 071 - 5455854, Fax: 071 - 5455850.

**Samenstelling:** Elke voorgevulde spuit bevat 100 of 150 microgram corifollitropin alfa in 0,5 ml oplossing voor injectie. Corifollitropin alfa is een glycoproteïne die wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO - Chinese Hamster Ovary). **Therapeutische indicaties:** Gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) in combinatie met een GnRH-antagonist voor de groei van multiple follikels bij vrouwen die behandeld worden in het kader van een Assisted Reproductive Technology-programma (ART). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Tumoren van het ovarium, de borst, de uterus, de hypofyse of de hypothalamus. Abnormale (niet-menstruele) vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is niet geëxcludeerd is. Primair ovariaal falen. Ovariumcysten of vergrote ovaria. Geschiedenis van ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHS). Een eerdere gecontroleerde ovariële stimulatie (COS) die resulteerde in meer dan 30 follikels > 11 mm, gemeten met behulp van een echo-onderzoek. Een basale antrale follikelstelling (AFC) > 20. Fibroide tumoren van de uterus waarvoor zwangerschap niet mogelijk is. Misvorming van de voortplantingsorganen waardoor zwangerschap niet mogelijk is. **Belangrijke waarschuwingen:** Voor het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar vastgesteld te worden en vermeende contra-indicaties voor zwangerschap beschouwd te worden. In het bijzonder moet gekken worden naar en gepaste specifieke behandeling worden gegeven voor hypothyroïdie, adrenocorticale deficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus. Elonva is uitsluitend bestemd voor enkelvoudige subcutane injectie. Binnen één behandelingscyclus dienen geen extra injecties Elonva te worden toegediend. Gedurende de eerste zeven dagen na het toedienen van Elonva dient er geen (re)FSH te worden toegediend (zie ook rubriek 4.2). Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie kan de afscheiding van corifollitropin alfa verslechteren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen afgeraden. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-agonist. De uitlagen van een klein en niet-gecontroleerd onderzoek lijken te duiden op een hogere ovariële respons dan bij gebruik in combinatie met een GnRH-antagonist. Daarom wordt het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-agonist afgeraden (zie ook rubriek 4.2). Er is geen onderzoek verricht naar de werking van Elonva bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Het gebruik van Elonva bij deze vrouwen wordt afgeraden. De ovariële respons na behandeling met Elonva is hoger dan na dagelijkse behandeling met rFSH. Daarom kunnen met name vrouwen die bekend zijn met risicofactoren voor een sterke ovariële respons gevoelig zijn voor het ontwikkelen van OHS tijdens of na behandeling met Elonva. Bij vrouwen die voor het eerst een ovariële stimulatiecyclus ondergaan en van wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt zorgvuldige controle op de mogelijkheid van een ovariële hyperrespons aanbevolen. Ovariële hyperstimulatiesyndroom (OHS): OHS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerde ovariumvergroting. Klinische symptomen van lichte en matig ernstige OHS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariële cysten. Ernstige OHS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHS zijn grote ovariumcysten (met of zonder corpus luteum), acute buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspneu, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHS een veneuze arteriële trombo-embolie optreden. De symptomen van OHS worden versterkt door het toedienen van humane choriongonadotrofine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG. De aandoening kan gepaard gaan met een overmatige ovariële respons op gonadotropinstimulatie. Vroege OHS geneest gewoonlijk spontaan bij aanvang van de volgende menstruatie. Late OHS treedt meer dan 10 dagen na het toedienen van hCG op, als gevolg van (meerling)zwangerschap. Vanwege het risico op OHS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven. Om de kans op OHS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald en/of het gehalte serumeostradiol worden gemeten. Bij ART (Assisted Reproductive Technology) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangevonden, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten. Afhankelijk van de ovariële respons kan men OHS met behulp van de onderstaande maatregelen voorkomen: verdere stimulatie met een gonadotropinepreparaat maximaal 3 dagen staken ('cooling'); wachten met toediening van hCG voor de inductie van oocytmaturatie totdat het oestradiolgehalte afneemt of stabiliseert; door een dosis hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteindelijk oocytmaturatie, bijvoorbeeld 5.000 IE hCG of 250 microgram rec-hCG (gelijkwaardig aan ca. 6.500 IE); alle embryo's cryopreservieren voor toekomstige embryotransfer; niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren. Voor ondersteuning in de luteale fase moet het toedienen van hCG worden vermeden. Teneinde het risico van OHS zoveel mogelijk te verminderen is het van belang dat de aanbevolen dosering van Elonva en het behandelingsregime worden aangehouden en dat ovariële respons zorgvuldig wordt gecontroleerd. Bij alle behandelingen met gonadotropine is melding gemaakt van meerling-zwangerschappen en -geboorten. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moeten de vrouw en haar partner worden ingelicht over de eventuele risico's voor de moeder (zwangerschaps- en partuscomplicaties) en voor de neonaat (laag geboortegewicht). Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerling-zwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebracht embryo's. Verminderd vruchtbaar vrouwen die ART-behandelingen en in het bijzonder IVF-behandelingen ondergaan, hebben vaker afwijkingen aan de tubae. Daardoor kan ectopische zwangerschap vaker voorkomen. Het is van belang in een vroege stadium echografisch te bevestigen dat de zwangerschap intra-uterien is, en de mogelijkheid van extra-uteriene zwangerschap uit te sluiten. De incidentie van aangeboren misvorming na ART-procedures kan wellicht iets verhoogd zijn vergeleken met een spontane conceptie. Vermoed wordt dat dit een gevolg is van verschillen in de eigenschappen van de ouders (bv. de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en van de hogere incidentie van meerling-zwangerschappen. Er is melding gemaakt van neoplasmata van de ovaria en van andere delen van het voortplantingsstelsel, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere infertilitetsbehandelingen hebben ondergaan. Men heeft nog niet vastgesteld of behandeling met gonadotropinen de basisrisico's van deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen wel of niet verhoogt. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische incidenten, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas (body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>) of trombofilie, kan dit risico door behandeling met gonadotropinen nog verder worden verhoogd. Bij dergelijke vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotropinen tegen de risico's worden afgevoerd. Daarbij moet wel worden overwogen dat zwangerschap zelf ook al een verhoogd risico van trombose met zich meebrengt. **Bijwerkingen:** De meest frequente gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Elonva in het kader van klinisch onderzoek zijn OHS (5,2%, zie ook rubriek 4.4), bekkenpijn (4,1%), en -ongemak (5,5%), hoofdpijn (3,2%), misselijkheid (1,7%), vermoeidheid (1,4%) en mammaeacties (waarschijnlijk overgevoeligheid) (1,2%). Hierna volgen de voornaamste bijwerkingen bij vrouwen die in klinische onderzoeken met Elonva zijn behandeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq$  1/10 tot < 1/10), soms ( $\geq$  1/1.000 tot < 1/100) tot zeer zelden (< 1/10.000). **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: hoofdpijn. Soms: duizeligheid. **Maagarmstelselaandoeningen:** Vaak: misselijkheid, Soms: buikpijn, braken, diarree, verstopping en opgezet buik. **Voortplantingsstelsel- en borststelselaandoeningen:** Vaak: OHS, bekkenpijn en -ongemak, mammaeacties, soms: torsie van het ovarium. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: vermoeidheid. Daarnaast zijn ectopische zwangerschap, miskraam en meerling-zwangerschap gemeld. Men veronderstelt dat deze gerelateerd zijn aan de ART-procedure of aan openeovulatoire zwangerschappen. **Farmacotherapeutische groep:** Farmacotherapeutische categorie: gestelteshormonen en modulatoren van het endocriene systeem. gonadotropinen ATC-code: G03AD04. **Afwijkingen bij gebruik:** Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: N.V. Organo, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen: EU/03/030/001, EU/03/030/002. **Lokale vertegenwoordiger:** MSD BV, tel. 0800-9999000, medicalinfo.nl@merck.com. Datum: Oktober 2011. Voor volledige productinformatie verwijzen wij naar de huidig goedgekeurde Samenvatting van de Productenmerken, zie www.emea.europa.eu.

**Naam en samenstelling:** Femoston continu 0,5mg/2,5mg, Femoston continu 1/5, Femoston 1/10, Femoston 2/10, filmomhulde tabletten **Indicaties:** Femoston continu 0,5mg/2,5mg en Femoston continu 1/5: Hormoonsubstitutietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen, die op zijn minst een jaar postmenopauzale zijn. Femoston 1/10 en Femoston 2/10: Hormoonsubstitutietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen. Femoston continu 1/5, Femoston 1/10 en Femoston 2/10: Preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen die een hoog risico hebben op toekomstige fracturen en die andere producten die goed-gekeurd zijn voor de preventie van osteoporose niet verdragen of voor wie deze producten contra-indiceerd zijn. Bij alle Femoston producten is ervaring van behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar beperkt. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen, aanwezigheid of verdenking van borstkanker of verleden van borstkanker, aanwezigheid of verdenking van hormoonevoelige tumoren of oestrogeengevoelige, kwaadaardige tumoren, aanwezigheid of verdenking van progesteragevoelige neoplasmata, vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld, onbehandelde hyperplasie van het endometrium, verleden van (idiopathische) veneuze trombo-embolieën, actieve veneuze trombo-embolieën, aanwezigheid van trombofilie, actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening, acute leveraandoening of een verleden van leveraandoening, zulging van de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn, porfyrie, zwangerschap. **Waarschuwingen:** Behandeling met HST dient alleen te worden gestart als de symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Er dient minimaal jaarlijks een afweging van de voor- en nadelen te worden gemaakt en behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen. Voor start of hervatting van de behandeling moet een volledige anamnese worden afgenomen en gericht lichamenlijk onderzoek te worden gedaan. Periodiek onderzoek van de borsten, waaronder mammografie, uitvoeren conform richtlijnen voor gezonde vrouwen. Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is: uterusmyomen, endometrisie, progesteragevoelige neoplasmata, voorgeschiedenis van risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen, risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, hypertensie, leveraandoening, diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen, cholelithiasis, migraine of (ernstige) hoofdpijn, SLE, voorgeschiedenis van endometrium-hyperplasie, epilepsie, astma, otosclerose, vaginale bloedingen, verminderde hart- of nierfunctie en hypertriglyceridemie. Behandeling staken bij: geelzucht of verslechterende leverfuncties, significante bloeddrukstijging, voor het eerst optredende migraine-achtige hoofdpijn, zwangerschap of ontdekken van een contra-indicatie. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Deze oestrogeen-progesterage combinatie is geen anticonceptiemiddel. Patiënten in de peri-menopauzale fase dienen geadviseerd te worden om niet-hormonale anticonceptie-middelen te gebruiken. **Bijwerkingen:** Vaak: hoofdpijn, migraine, misselijkheid, buikpijn, flatulentie, beenkrampen, pijnlijke/gevoelige borsten, metrorragie, postmenopauzale spotting, doorbraakbloedingen en spotting met pijn in bekken, asthenie, abnormaal gewicht, toename/afname in gewicht. Soms: cystitisachtige klachten, vaginale candidiasis, vergroting van myomen, depressie, libidoverandering, nervositeit, duizeligheid, hypertensie, perifeer vaatlijden, varicose, veneuze trombo-embolieën, dyspepsie, galblaasproblemen, allergische huidreactie, huiduitslag, urticaria, jeuk, ruzjpin, cervicale erosie, verandering in aard en hoeveelheid cervicale secretie, dysmenorroe, menorragie, metrorragie, perifeer oedeem. **Zelden:** steilere cornea, intolerantie voor contactlenzen, verandering in leverfunctie, groter worden van borsten, premenstruele verschijnselen. **Zeer zelden:** haemolytische anemie, overgevoeligheid, chorea, progesterageafhankelijke neoplasmata, myocard infarct, beroerte, braken, angio-oedeem, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura, chloasme of melasma die kunnen blijven bestaan na het staken van de behandeling, verergering van porfyria. **Andere bijwerkingen geassocieerd met oestrogeen/progesterage behandeling:** benigne en maligne oestrogeen-afhankelijke neoplasmata, vergroting van progesteroneafhankelijke neoplasmata, SLE, hypertriglyceridemie, mogelijke demantie, (verergering van) epilepsie, arteriële trombo-embolieën pancreatitis, toename schildklierhormonen. Zie voor de volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC teksten. **Afleverstatus:** UR. **Registratienummers:** RVG 103887, 25549, 20311, 17490. **Vergoeding en prijzen:** Femoston wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor rijzen worden prijzen naar de Z-index taxe. **Registratiehouder:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD, Hoofddorp. Telefoonnummer: 0888 - 222 688.

Literatuur: 1) Farmacotherapeutisch Kompas online, 2012.



# Een welkome nieuwe rubriek

E.A.P. Steegers

Verbetering van zorg begint met nieuwe kennis. Deze kennis moet voortkomen uit fundamenteel en translationeel onderzoek als het gaat om het begrijpen van de etiologie en pathofysiologie van ziekten. De veiligheid en effectiviteit van het klinisch handelen dat daar uit voortvloeit, moet vervolgens worden getoetst door gezamenlijk evaluatieonderzoek. Dat gebeurt echter nog steeds in beperkte mate wat maakt dat nog veel van ons handelen onvoldoende berust op bewezen effectiviteit. Ook tijdens het ontwikkelen van richtlijnen kunnen kennislacunes worden geïdentificeerd die weer kunnen leiden tot prioritering van een onderzoeksagenda. Binnen deze kwaliteitscyclus gaan wetenschappelijk onderzoek en goede klinische zorg dus in alle opzichten hand in hand. Onderzoek naar de organisatie van zorg is daar wat mij betreft ook onderdeel van.

Het betekent ook dat nieuwe kennis de zorgverleners moet bereiken. Dat is niet per definitie het geval, waardoor het soms te lang duurt voordat de klinische praktijk zich aanpast. Een voorbeeld daarvan is het feit dat in Nederland diethylstilbestrol (DES) nog 20 jaar werd voorgeschreven nadat een gerandomiseerde studie al had laten zien dat het niet effectief was. De toediening van antenatale corticosteroiden deed pas zijn intrede, 10 jaar nadat door collega Schutte was gepubliceerd dat het bewezen effectief was in het voorkómen van het neonatale Respiratory Distress Syndroom. De communicatie en uitwisseling van nieuwe kennis is dus essentieel. Vooral voor de academische onderzoeksgroepen zijn de internationale literatuur en congressen de weg op dit te bereiken. Binnen Nederland spelen de Gynaecongressen, de wetenschappelijke jaarverslagen door de commissie wetenschap en het voorliggende Nederlands tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie daar een belangrijke rol in voor alle leden van onze vereniging. Het is een voortreffelijk idee om in deze nieuwe rubriek zowel te rapporteren over de resultaten van Nederlandse studies die afgerond zijn, als studies te bespreken die gaan starten. Dit zal het draagvlak in onze vereniging om medewerking te verlenen aan wetenschappelijk onderzoek vergroten.

Bovendien zal het de verspreiding van kennis versnellen.

Deze rubriek zal ook weer laten zien dat het doen van wetenschappelijk onderzoek, uitdagend, opwindend, bevredigend en dus vooral leuk is. In zijn Lof der geneeskunde (1518) bepleit Desiderius Erasmus 'het aanzetten, opwekken en overhalen van de geest van jongeren tot studie van, bewondering voor en liefde tot deze' wat hij noemt 'voortreffelijke wetenschap'. De toekomst van ons vakgebied ligt in handen van diegenen die we nu opleiden. Ik hoop en verwacht dat deze nieuwe rubriek er ook aan zal bijdragen dat vooral ook jonge collega's extra geïnteresseerd raken in de wetenschappelijke aspecten van de obstetrie en gynaecologie.

### Auteur

Eric A.P. Steegers, Voorzitter Commissie Wetenschap NVOG

# Afgeronde studie: Probaat

## Volledige titel

PROstaglandines of BALLon voor inleiden van de baring À Terme.

## Achtergrond

Inleiden van de baring is de meest voorkomende obstetrische interventie. Een groot deel van de vrouwen die worden ingeleid heeft een onrijpe cervix. Om de slagingskans te optimaliseren wordt in deze gevallen eerst rijping van de cervix nagestreefd. Hiervoor kunnen verschillende farmacologische en mechanische methoden worden gebruikt. Onduidelijk is welke methode de beste is.

## Vraagstelling

Wat is de effectiviteit en veiligheid van een transcervicale foleycatheter ten opzichte van vaginale prostaglandine E2-gel voor inleiden van de baring à terme?

## Studie opzet

Multicenter gerandomiseerde open-label trial in twaalf Nederlandse ziekenhuizen, uitgevoerd tussen februari 2009 en mei 2010.

## Studie populatie

À terme zwangeren met een eenlingzwangerschap in hoofdligging, staande vliezen, een onrijpe cervix, en een indicatie voor inleiding van de baring.

## Interventie

Transcervicale foleycatheter (30cc) versus vaginale protaglandine E2-gel.

## Resultaten

824 vrouwen werden gerandomiseerd tussen foleycatheter (n=412) en prostaglandine E2 (n=412). Het percentage sectio caesarea was vergelijkbaar tussen de groepen (23% vs. 20%, RR 1,13, 95% BI 0,87-1,47). Er werden in totaal minder kunstverlossingen vanwege foetale nood uitgevoerd in de foleygroep (12% vs. 18%, RR 0,68, 95% BI 0,49-0,95). De mediane tijd tot bevalling was langer (mediaan (IQR) 29 (15-35) vs. 18 (12-33)). Maternale uitkomsten waren, behoudens minder gevallen van verdenking maternale infectie durante partu (2% vs. 4%, RR 0,41, 95% BI 0,17-0,98) in de foleycathetergroep, niet statistisch verschillend. Significant minder neonaten werden opgenomen op de kinderafdeling na inleiding met een foleycatheter (12% vs. 20%, RR 0,60, 95% CI 0,43-0,83).

## Conclusie

Inleiden van de baring à terme met een foleycatheter leidt niet tot minder sectio caesarea dan inleiden met prostaglandine E2-gel, maar wel tot minder bijwerkingen. Daarom denken we dat foleycatheters overwogen zouden moeten worden bij het inleiden van de baring met onrijpe cervix. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de vergelijking van foleycatheters met Misoprostol en Foley katheters voor inleiden van de baring bij vrouwen met een sectio caesarea in de voorgeschiedenis.

vervolg van linker kolom

## Artikel

Jozwiak, M., K. Oude Rengerink, M. Benthem, et al. *Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial*. Lancet 2011; 378: 2095-103.

# Lopende studie: LapOvCa

**Volledige titel**

LAParoscopie om het resultaat van primaire debulking chirurgie te voorspellen bij gevorderd stadium OVarium CArcinoom.

**Achtergrond**

De standaardbehandeling van patiënten met vergevorderd stadium ovariumcarcinoom is primaire debulking met zes kuren chemotherapie. De diameter van de grootste tumorrest na debulking chirurgie is de belangrijkste prognostische voorspeller voor de overleving. Een debulking waarna de diameter van de grootste resttumor meer dan één cm is, draagt niet bij aan een betere overleving en deze patiënten kunnen beter behandeld worden met neoadjuvante chemotherapie. De LapOvCa-studie onderzoekt of door het toevoegen van een diagnostische laparoscopie aan de huidige diagnostische methoden, lichamelijk onderzoek en beeldvorming, de uitkomst van de debulking beter voorspeld kan worden.

**Vraagstelling**

Is het toevoegen van een laparoscopie aan de diagnostische work-up van het vergevorderd stadium ovariumcarcinoom zinvol?

**Studie opzet**

Multicenter RCT.

**Studie populatie**

200 patiënten die gepland worden voor primaire debulking-chirurgie.

**Interventie**

Direct primaire debulking versus aanvullende diagnostische laparoscopie.

**Uitkomstmaten**

Primair: aantal debulkingen met grootste diameter resttumor > 1cm. Secundair: aantal complete en optimale debulkingen, overleving, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit.

**Stand van zaken**

De studie is gestart in mei 2011, alle gynaecologisch-oncologische centra en hun verwijzende klinieken doen mee, er zijn momenteel 36 patiënten geïncludeerd.

**Artikel**

Rutten, M.J., K.N. Gaarenstroom, T. van Gorp et al., *Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa trial): a multicentre randomized controlled study*. BMC Cancer 2012, 12:31.

# Staar u niet blind op het primaire beeld!

I.A.M. Kreuwel en R.P. Poeschmann

## Casus

Een 36-jarige vrouw, G3P1 AD 10+3 presenteert zich met acuut ontstane buikpijn sedert een aantal uren. Zij vertelt hierbij ook misselijk te zijn, heeft gebraakt, is eenmalig gecollabeerd en heeft pijn tussen de schouderbladen. De voorgeschiedenis vermeldt een spontane abortus en een spontane partus à terme. In de huidige graviditeit was reeds een termijnecho verricht bij AD 9 4/7 week, er werd een vitale intra-uteriene eenlinggraviditeit gevisualiseerd (figuur 1), zonder bijzonderheden aan genitalia interna. Tijdens de presentatie werd bij lichamelijk onderzoek lokale peritoneale prikkeling geconstateerd. Bij transvaginale echoscopie werd naast een vitale intra-uteriene graviditeit een ruime hoeveelheid vrij vocht in Douglas gezien. Gezien het acute beeld, de peritoneale prikkeling en het intra-abdominale vrije vocht echoscopie werd er differentiaal diagnostisch gedacht aan een geruptureerd corpus luteum, een abortus imminens, een appendicitis, een geruptureerde varix danwel een heterotope zwangerschap. Hierop is besloten een diagnostische laparoscopie te verrichten, waarbij een ruime hoeveelheid bloed (400cc) in het kleine bekken werd aangetroffen en opgezogen. De genitalia interna waren niet afwijkend; een zwangere uterus werd gezien en de adnexa hadden een normaal aspect. Als enige bron van het bloedverlies bleek een cysteuze structuur in het omentum van het colon transversum. Met behulp van ultracision werd de structuur van het omentum gescheiden en in een endo-bag extra-abdominaal gebracht. Pathologisch-

anatomisch onderzoek toonde een extra-uteriene graviditeit (figuur 2). De intra-uteriene graviditeit verliep verder ongestoord, onlangs is patiënte à terme spontaan bevallen van een gezonde neonaat.

## Diagnose

Extra-uteriene graviditeit bij intacte intra-uteriene eenlinggraviditeit, een heterotope zwangerschap.

## Commentaar

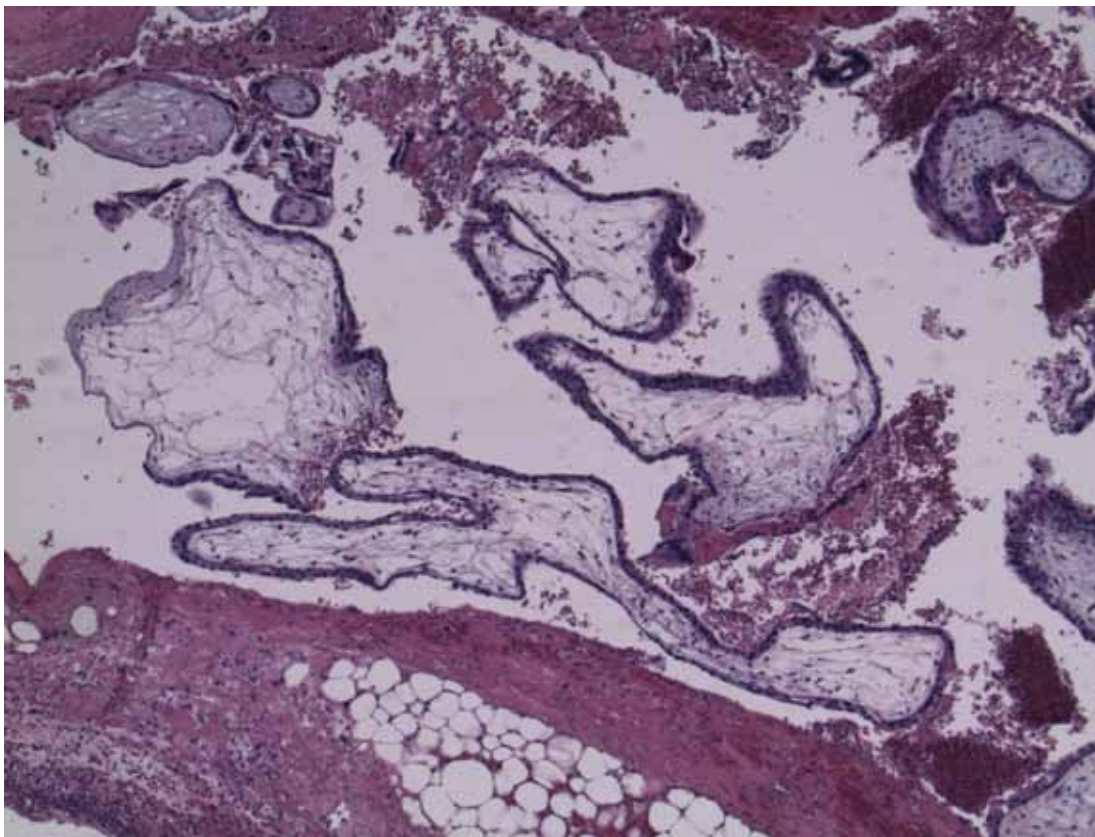
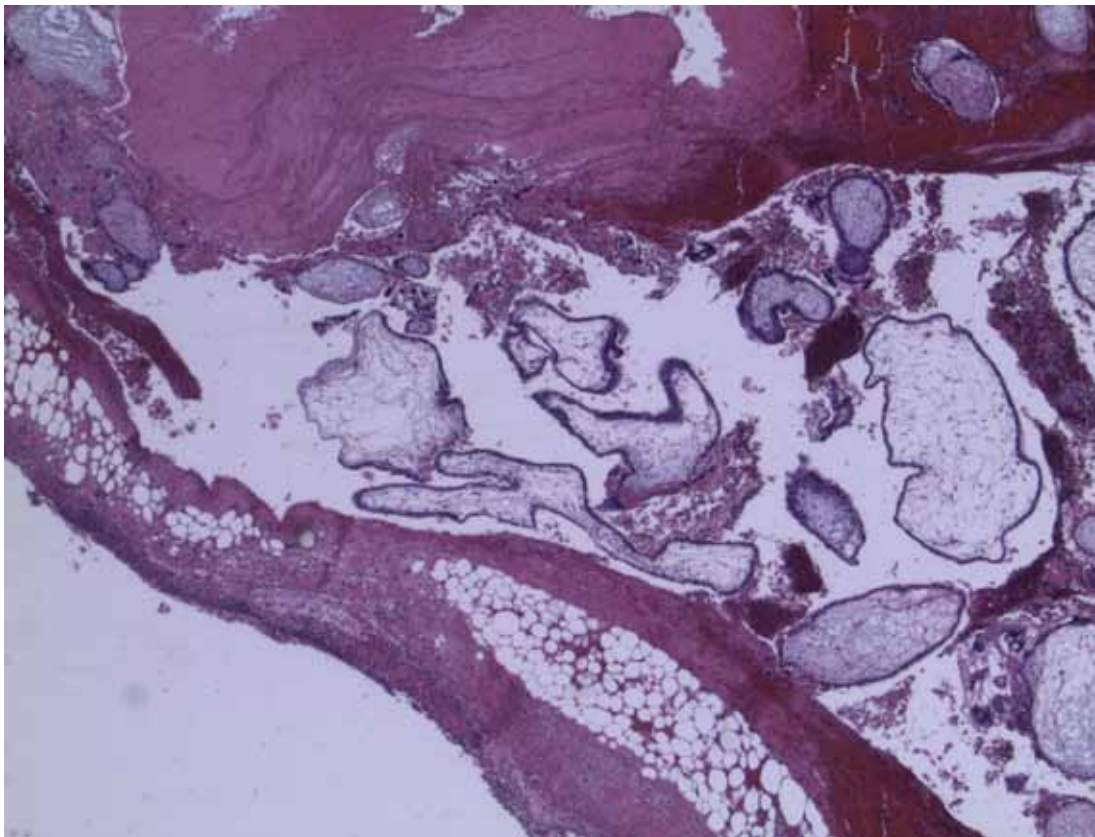
Een heterotope zwangerschap wordt gedefinieerd als een meerlingzwangerschap bestaande uit zowel een intra-uteriene graviditeit als een extra-uteriene graviditeit. Heterotope zwangerschappen komen slechts zeer zelden voor, de incidentie in een natuurlijke cyclus wordt geschat op 1:30.000.<sup>1-3</sup> Het risico op een heterotope zwangerschap na geassisteerde voortplanting is ongeveer 100 keer zo groot: 1-3%.<sup>4,5</sup> Dit kan worden verklaard door het grotere risico op een meerlingzwangerschap bij ovulatie-inductie en/of het terugplaatsen van meerdere embryo's in een IVF behandelingscyclus. Een andere verklaring voor het vergrote risico op een heterotope zwangerschap na geassisteerde voortplanting is het relatief frequenter voorkomen van tubaire pathologie in de subfertiele populatie.

Evenals solitaire extra-uteriene graviditeiten wordt meer dan 85% van de heterotope zwangerschappen in de tuba gevonden<sup>5</sup>, zeldzamer zijn ovariële, cervicale en abdominale zwangerschappen.

Ibrahim et al. concluderen dat men de diagnose 'heterotope zwangerschap' moet overwegen bij vrouwen zonder predisponerende factoren voor een extra-uteriene graviditeit met een jonge intra-uteriene zwangerschap welke zich presenteren met acute buikpijn.<sup>5</sup> Zeker in geval van peritoneale prikkeling of haemodynamische shock. Hiervoor is zorgvuldige evaluatie van het kleine bekken, ook in geval van een gevisualiseerde intra-uteriene graviditeit, noodzakelijk. Abdominale echografie zou een gevorderde intacte graviditeit kunnen visualiseren, maar omentum of lucht in darmen kan het zicht in het kleine bekken beperken. Beeldvorming door middel van CT-scan zou een nauwkeurige weergave van het kleine bekken geven en een extra-uteriene graviditeit in een vroeg stadium kunnen diagnosticeren.



Figuur 1. Vitale intra-uteriene eenlinggraviditeit gevisualiseerd bij termijnecho



*Figuur 2. Microscopisch onderzoek van het omentum van patiënt:  
(a) bloed, vetweefsel en multipale immature chorionvlokken in de haematoxyline-eosine (HE kleuring, ca. 25x)  
(b) immature chorionvlokken bij hogere vergroting (HE kleuring, ca. 50 x vergroot).*

De röntgenstralenbelasting ten tijde van de organogenese zou de intra-uteriene zwangerschap kunnen schaden en is om deze reden is de CT-scan een ongewenst diagnosticum. Indien transvaginale echoscopie geen evidente extra-uteriene graviditeit toont naast een intra-uteriene graviditeit met vrij vocht in het cavum Douglasi, dan is laparoscopische inspectie van het kleine bekken noodzakelijk teneinde de diagnose heterotopie zwangerschap te stellen dan wel uit te sluiten. In tegenstelling tot de cruciale rol van serum-HCG bij het diagnosticeren van extra-uteriene graviditeiten is er geen plaats voor serum-HCG in de diagnostiek van een heterotopie zwangerschap. Door de grote interindividuele variatie van serum HCG waardes differentieert HCG niet tussen een vitale eelinggraviditeit en een heterotopie zwangerschap.

De behandeling van een extra-uteriene graviditeit bestaat uit chirurgie of medicamenteuze behandeling met methotrexaat. Gezien het feit dat er bij een heterotopie zwangerschap per definitie sprake is van een extra-uteriene en intra-uteriene zwangerschap is methotrexaat gecontraïndiceerd en is chirurgie de enige therapeutische optie.

Deze casus illustreert het belang van zorgvuldige (laparoscopische) inspectie van het kleine bekken

bij vrouwen met een jonge intra-uteriene graviditeit welke zich presenteren met een acute buik. Een aangetoonde intra-uteriene graviditeit sluit een extra-uteriene graviditeit niet uit!

#### Literatuur

1. De Voe, R.W. & J.H. Pratt, *Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1948; 56(6):1119-1126.
2. Jibodu, O.A. & F.J. Darne, *Spontaneous heterotopic pregnancy presenting with tubal rupture*. Hum Reprod 1997; 12(5):1098-1099.
3. Govindarajan, M.J. & R. Rajan, *Heterotopic pregnancy in natural conception*. J Hum Reprod Sci 2008; 1(1):37-38.
4. Dor, J., D.S. Seidman, D. Levran, Z. Ben-Rafael, I. Ben-Shlomo & S. Mashiach, *The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer*. Fertil Steril 1991; 55(4):833-834.
5. Ibrahim, A.G., F. Badawi & M. Tahlak, *Heterotopic pregnancy: a growing diagnostic challenge*. BMJ Case Rep 2009; 2009: 779-781.

#### Samenvatting

Heterotopie zwangerschappen komen zelden voor, bekende risicofactoren zijn tubaire pathologie en geassisteerde voorplanting. Wij beschrijven een casus waar een patiënte met een jonge intra-uteriene graviditeit zich presenteert met een acute buik. Peroperatief wordt de verdenking op een heterotopie zwangerschap bevestigd. Deze casus illustreert het belang van een kritische open blik, waarbij de klinicus zich niet laat leiden door het primaire echoscopische beeld van een intacte intra-uteriene graviditeit. Een aangetoonde intra-uteriene graviditeit sluit een extra-uteriene graviditeit niet uit!

#### Trefwoorden

Heterotopie zwangerschap

#### Summary

Heterotopic pregnancy is an uncommon phenomenon. Predisposing risk factors are assisted reproduction and obstructed or damaged Fallopian tubes. We report a case of a patient presenting with acute abdominal pain and an intrauterine pregnancy. Laparoscopy confirmed the suspected diagnosis of an heterotopic pregnancy. This case stresses the importance of having an open mind while evaluating patients. Therefore, physicians should not led

themselves be guided by previous ultrasounds. Intrauterine pregnancy does not exclude an extrauterine pregnancy.

#### Keywords

Heterotopic pregnancy

#### Auteurs

I.A.M. Kreuwel, anios gynaecologie en obstetrie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

R.P. Poeschmann, gynaecoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

#### Correspondentie

I.A.M. Kreuwel

Medisch Spectrum Twente

Afdeling gynaecologie en obstetrie

Postbus 50000

7500 KA Enschede

ilsekreuwel@hotmail.com

**Gemelde (financiële) belangenverstrengeling**  
geen

#### Dankbetuiging

Dr. C. Jansen (laboratorium Pathologie Oost Nederland) leverde de foto's van gemaakte coupes.

## ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis

- J. van Eyck** Foetale bewaking durante partu met cardiocografie kan gebeuren met of zonder ST-analyse van het foetale ECG. In deze meta-analyse werd het effect van het gebruik van ST-analyse onderzocht. Vijf trials met 15.352 patiënten werden geïdentificeerd bij een lege artis zoekstrategie. Alle patiënten hadden een eenlingzwangerschap in hoofdligging en de amenorroeduur was meer dan 34 weken. Uitkomstmaten waren parameters van foetale asfyxie. Vergeleken met conventionele cardiocografie zorgde toegevoegde ST-analyse voor een significante reductie van micro-bloedonderzoek (RR 0.59, 95% confidence interval 0.44-0.79, NNT 11), van instrumentele vaginale bevalling (RR 0.88, 95% confidence interval 0.80-0.97, NNT 64) en sectio caesarea gecombineerd met instrumenteel vaginale bevallingen (RR 0.94, 95% confidence interval 0.89-0.99, NNT 64). Er was een niet-significante reductie van metabole acidose (RR 0.72, 95% confidence interval 0.43-1.19, number needed to treat [NNT] 357), alle andere uitkomstmaten waren niet verschillend. Kortom, er worden minder interventies gedaan bij foetale ST-registratie durante partu, maar er treedt geen vermindering van metabole acidose op.

*ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis  
Becker et al Obstet Gynecol. (2012 Jan;119(1):145-54.)*

## IVF and retinoblastoma revisited

- V. Mijatovic** In de laatste jaren werd gesuggereerd dat er een verband bestaat tussen IVF/ICSI en het optreden van stoornissen op het zog. imprintings vlak zoals voorkomend bij het syndroom van Beckwith-Wiedemann en het syndroom van Angelman. Aangezien de expressie van retinoblastomen op kinderleeftijd ook gezien wordt als een epigenetisch fenomeen, wordt een imprinting stoornis beschouwd als een mogelijk verklarende link met IVF/ ICSI en daardoor risico verhogend voor het optreden van retinoblastomen. Om dit beter te doorgronden onderzocht deze onderzoeksgroep het retinoblastoma weefsel van 7 kinderen die voortkwamen uit een IVF/ICSI behandeling en waarbij geen familiale belasting voor deze tumor aantoonbaar was. Het doel van dit onderzoek was om in het tumor DNA te zoeken naar mutaties van het RB1 gen die een duidelijke link vertegenwoordigen met een imprintingsstoornis. Na analyse van het materiaal konden geen mutaties in het RB 1 gen worden geconstateerd. Dit gegeven verklaart dus niet de gevonden associatie tussen het voorkomen van non-familiaire retinoblastomen en IVF/ICSI vanuit een epigenetisch fenomeen. Een alternatief mechanisme is op dit moment nog niet voorhanden.

*C.J. Dommering  
A.H. van der Hout  
H. Meijers-Heijboer  
T. Marees  
A.C. Moll  
IVF and retinoblastoma revisited.  
(Fertil Steril 2012; 97:79-81)*

## Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles

195

- V. Mijatovic** In deze Cochrane systematic review wordt het bewijs voor de werkzaamheid van recombinant versus urinair FSH onderzocht in 42 RCT's die 9606 paren hebben geïncludeerd. Dit maakt deze meta-analyse tot de meest complete dataset tot nu toe waarbij, zoals gebruikelijk bij Cochrane reviews, streng wordt toegezien de op methodologische kwaliteit. In de primaire uitkomstmaten life birth rate en OHSS worden geen significante verschillen gevonden tussen de 2 FSH soorten. Dit maakt dat de keuze tussen recombinant en urinair FSH wordt gebaseerd op lokale beschikbaarheid en kosten.

*M. van Wely, I. Kwan, A.L. Burt,  
J. Thomas, A. Vail, F. van der Veen  
H.G. Al-Inany  
Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles.  
(Hum Reprod Update 2012; Epub.)*

## Issue 7, 2011

### Vragen

Een 22-jarige vrouw (BMI 27) Para 1 komt op het spreekuur voor een preconceptieconsult. Zij is vorig jaar bevallen van een gezonde zoon van 3900 gram. De zwangerschap werd in het 2e trimester gecompliceerd door een diabetes gravidarum die werd behandeld met insuline. Na de zwangerschap was de suikerstofwisseling weer normaal. De patiënte wil graag weten wat haar prognose is ten aanzien van een suikerstofwisselingsprobleem in de toekomst.

Het risico op het ontwikkelen van diabetes MELLITUS ligt het dichtst bij:

- A. 25%
- B. 50%
- C. 75%
- D. 100%

De NVOG heeft een standpunt 'grenzen aan esthetische genitale chirurgie bij vrouwen' gedateerd uit mei 2008.

Welke voorwaarde dient in acht genomen te worden wanneer esthetische chirurgie in het genitale gebied wordt overwogen?

- A. Bij een leeftijd onder de 18 dient de patiënte, bij voorkeur samen met een psycholoog, gecounseld te worden om af te zien van de ingreep
- B. Er wordt altijd een (seksuologisch gekwalificeerde) psycholoog geconsulteerd
- C. De behandeling wordt niet uitgevoerd als de vorm van de uitwendige genitaliën binnen de natuurlijke variatie ligt

## Issue 8, 2011

### Vragen

Bij de heer B wordt tijdens het fertiliteitsonderzoek bij herhaling een azoöspermie aangetoond. Aan de hand van hormonaal onderzoek in het bloed bij de heer B wil de gynaecoloog een uitspraak doen over de oorzaak van de azoöspermie. Er wordt een FSH waarde van 30 U/L (referentiewaarde 2.0-7.0 U/L) gevonden met een testosteron van 13 nmol/L (referentiewaarde 12-35 nmol/L).

Welke conclusie is het meest waarschijnlijk?

- A. Er bestaat een obstructie in de tractus genitalis
- B. Er is een stoornis op hypothalaam-hypofysair niveau
- C. Er is een afwijking op testiculair niveau
- D. Dit is zonder aanvullend onderzoek niet te zeggen

Een 41-jarige premenopauzale vrouw bezoekt uw spreekuur in verband met een tumor van het ovarium. Bij echografisch onderzoek werd een enkelzijdige, 7 cm grote multiloculaire tumor met echodense partijen waargenomen. Tevens werd ascites gezien. Het serum CA-125 was 50 E/ml.

Geef aan wat de Risk of Malignancy Index voor deze vrouw is:

- A. 150
- B. 200
- C. 300
- D. 450



---

# Verslag van een bezoek aan BC Women's Hospital and Health Center, Vancouver, British Columbia (deel 2, slot)

W. Ganzevoort

*Dit leerbezoek vond plaats in het kader van mijn fellowship (gesteund door een stipendium van het Fonds Oranjekliniek) en via mijn contactpersonen Dr Magee en Dr von Dadelszen. In deel 1 (NTOG 2012#3) beschreef ik de organisatie van de verloskundige zorg in het British Columbia. In dit tweede en laatste deel ga ik in op enkele specifieke karakteristieken van dit centrum.*

## Themapoli's

Ik was bijzonder gecharmeerd van de organisatie van de themapoli's die ik heb bijgewoond: Ten eerste de EMMA-poli: Evaluation of Maternal Markers of Acquired risk for pre-eclampsia. Deze polikliniek wordt wekelijks gehouden. Uit de hele streek komen patiënten voor een eenmalige consultatie. Dit kan zijn op basis van een belaste obstetrische voorgeschiedenis of een lage PAPP-A en nullipariteit. Patiënten komen bij wisselende amenorroeën, maar typisch bij 16-24 weken. Veel waarde wordt gehecht aan de serummarkers en aan de stroomprofielen van de aa-uterinae. Op basis van de bevindingen worden patiënten ingedeeld in risicocategorieën, te weten >60% kans op pre-eclampsie/foetale groeirestrictie, 30-60% en <30%. Recent is in de eerste groep van 500 patiënten gekeken of de predictie klopt en dat is vrij aardig in overeenstemming (niet-gepubliceerde data). Na de consultatie krijgen patiënten afhankelijk van hun risicoinschatting een diagnostiekplan, bestaande uit bloed en echo elke 2 weken in de hoogste en alleen een echo bij 30 weken in de laagste risicocategorie. Vervolgens worden de patiënten met dit plan terugverwezen naar de verwijzer, zelden blijft patiënte 'hangen'. Het viel me op dat patiënten zeer uitgebreid worden gecounseld over de zeer ernstige morbiditeit, die ze mogelijk te wachten staat, met weinig relative-ring over de lage absolute kans hierop. Goed hieraan is wel dat dit leidt tot alerte patiënten. Vrijwel iedereen in deze poli krijgt aspirine voorgeschreven, en calcium (bij anamnestic afwijkende intake).

Het grootste voordeel dat ik zie van een verwijspoli is regionale synchronisering van beleid, waarbij het prima bij consultatie kan blijven en patiënten niet moeten/hoeven blijven hangen. Het aardige van deze poli is dus dat er een expliciete risico-inschatting gemaakt wordt, in tegenstelling tot de impliciete wijze waarop we dit in Nederland vaak doen.

Ten tweede de Oak Tree Clinic, waar de HIV-zorg voor zwangere vrouwen multidisciplinair wordt ge-coördineerd. Net als in Nederland een succesverhaal: na introductie van een standaardbeleid geen casus meer met verticale transmissie. De logistiek is alleen anders en wat mij betreft een aanrader: alle disciplines (gynaecoloog, internist, diëtist, apotheker, maatschappelijk werkster, etc) houden kantoor aan dezelfde gang, komen voorafgaand aan elk dagdeel voor de 'group huddle' bij elkaar om alle benodigde handelingen voor alle patiënten te bespreken. Vervolgens gaan alle patiënten langs alle stations, waardoor patiënten heel snel door iedereen gezien zijn. Dankzij de strenge bewaking van de coördinerende 'police nurse' is er orde in de chaos, en is het zo een heel efficiënt proces.

## Prenatale diagnostiek

De diagnostische en screenende echografie is vrijwel volledig in de handen van de Radiologie, die echoscopisten (ook wel 'techs' genoemd) positioneert in de afdeling van de Prenatale Diagnostiek. Vrijwel alle scans, ook de afwijkende, worden dus gemaakt door niet-gynaecologen, zonder dat gynaecologen een echoprobe aanraken. Vaak is bij de patiënten elders een afwijking geconstateerd, en komen vanuit een oord waarvandaan ze uren hebben moeten reizen voor een hele dag onderzoek. Ze krijgen dan 's morgens de intake door Medisch Genetisch counsellor; op basis van de opgeslagen stilstaande beelden en enkele video's maakt de MFM-specialist het verslag en bespreekt de patiënt aansluitend in de reguliere middagbespreking, waar ook Medische Genetica aan tafel zit. 's Middags wordt de uitslag en het beleid besproken. Het opstellen van het beleid gebeurt vaak zonder aanwezigheid van bijvoorbeeld kindernefroloog of kinderneuroloog (de betrokken beroepsgroep post partum) met uitzondering van de kindercardio-

loog. Dit is vanwege het feit dat alleen deze laatste categorie patiënten vervolgens ook een indicatie hebben om in BC Women's te gaan bevallen.

De combinatietest in het eerste trimester is niet toegestaan in het BC Women's bij vrouwen jonger dan 36 jaar, want dat is gedefinieerd als vrije markt zorg. Wel mag iedereen een seriële test ondergaan met PAPP-a eerste trimester en inhibin, b-HCG, ongeconjugerd estradiol en AFP bij 16 weken. Alleen vrouwen met een verhoogd risico op deze seriële test of combinatietest elders verricht mogen invasieve diagnostiek laten verrichten, waarmee het leeftijds criterium als enige criterium verlaten is. Uiteraard is er op de vrije markt veel meer mogelijk.

### Verschillen in klinisch beleid

Tot mijn grote verrassing is op heel veel gebieden de visie op de perinatologische problematiek en beleid in Canada en Nederland volstrekt gelijk. Waar ik verwacht had, dat er behoorlijke verschillen zouden zijn, was het gevoerde beleid vaak volstrekt identiek aan wat wij in ons centrum zouden doen. Ook in Canada worstelt men namelijk met de 'limits of viability'. Zo is bijvoorbeeld de officiële grens voor actieve neonatale interventie bij de extreme vroeggeboorten voor 'ja, tenzij' net als in Nederland 25 weken; Wel ligt de Canadese grens voor 'nee, tenzij' na 23 we-

ken en is de 24 weken een 'overleg'periode. Van de 24 centra over heel Canada, die ook voor 28 weken opvangen, participeren er 16 in de Canadian Perinatal Network en melden alle opnames. Van 2005 t/m 2009 waren er 735 vrouwen, die werden opgenomen tussen 22 en 26 weken voor alle opname-indicaties. Ook in de categorie 25+0 t/m 25+6 weken (n=232) overleed nog 31% en was er gezonde overleving bij 14%. Dit was bij 214 vrouwen van 24+0 t/m 24+6 weken respectievelijk 64% en 6% en bij 159 vrouwen van 23+0 t/m 23+6 weken 88% en 2%.

Ook had ik verwacht dat de verschillen ten aanzien van uitstellend beleid bij vroege hypertensieve aandoeningen groter zou zijn, maar mijn stellige indruk is dat de behandelvariatie binnen de groep MFM's in het Women's net zo groot is als binnen perinatologisch Nederland.

Kort beschreven is er natuurlijk wel een aantal specifieke situaties waarin het beleid verschilt van de meeste Nederlandse centra:

- Bij onbekende GBS-status (en indicatie) wordt behandeld met penicillineprofylaxe.
- Bij alle zwangere vrouwen wordt bij 36 weken de GBS status bepaald.
- Atosiban is niet geregistreerd. Voor weeënremming wordt vaak indomethacine, soms nifedipine gekozen.



Familiefoto met Peter von Dadelszen en Laura Magee. Dochter Emma (4e van links) en zoon Piers (uiterst links) waren inspiratiebron voor een studie-acronym. Het wachten is dus op de volgende studie, genoemd naar zoon William (rechtsonder) of oma.



*De stoelen zijn ook geschikt voor patiënten met obesitas*

- Strikte bedrust wordt sneller voorgeschreven en leidt ook tot tromboseprofylaxe met heparine intraveneus (niet LMWH).
- Bij misoprostol zwangerschapsafbreking wordt geen mifepristone gebruikt en wordt tussen 20 en 24 weken eerst KCl intracardiaal gespoten voor foetide.
- Reversed End-Diastolic Flow in de arteria umbilicalis is bij de meeste behandelaars, ongeacht de amenorroeduur, altijd indicatie voor partus, ook bij een optimaal CTG.
- Bij aanstaande partus prematurus wordt magnesium gegeven voor neuroprofylaxe. Dit gebeurt in op-laaddosering in 20 minuten van 8 mL 0.5 gram/mL (dus 4 gram), gevolgd door 24 uur onderhoudsdosering 2 mL/uur (1 gram per uur).

### Conclusie

Het bezoek was een heel leerzame mogelijkheid om te kunnen kijken in andermans keuken. Geïnteresseerd toekijken zonder zelf de handen uit de mouwen te kunnen steken was natuurlijk alweer even geleden (juco?). Dankzij de bereidwilligheid van alle medewerkers met wie ik in aanraking kwam om zoveel van mijn vragen te beantwoorden heb ik ondanks dat of juist hierdoor heel veel kunnen leren. Door de bank genomen is er een vergelijkbare benadering van de problemen, zoals die in de perinatologie dagelijks voorkomen. Er zijn een aantal verschillen, die een kwestie van smaak zijn, sommige verschillen meen ik dat we in Nederland beter

voor elkaar hebben.

Er kleven grote bezwaren aan een stand-alone ziekenhuis omdat de intensieve laagdrempelige betrokkenheid van andere disciplines ontbreekt. Het ontwikkelen hiervan in de Nederlandse situatie zou mijns inziens niet slim zijn.

Ook de te beperkte rol van de MFM of perinatoloog bij de zeer specifieke termijngerelateerde problematiek is in Nederland beter geëcheloniseerd. Dat geldt ook voor de echoscopische diagnostiek, die de gynaecoloog in Nederland zelf in handen heeft.

Daarnaast ben ik getuige geweest van een aantal zaken, die 'thuis' goed gebruikt en geïmplementeerd kunnen worden, zoals met name een strakke opzet van themapoli's.

### Samenvatting en trefwoorden

Zie NTOG 03, april 2012.

### Auteur

**Dr. W. Ganzevoort**

Gynaecoloog, Fellow Perinatologie  
Roskamstraat 6, 1381 AM Weesp  
0294-484569  
06-24823452  
j.w.ganzevoort@amc.uva.nl

### Financiële belangenverstrengeling

Geen

# Een bekende, maar zeldzame complicatie bij het HELLP-syndroom

H.A.R. Klomp, A. Schreuder, K.M. Sollie-Szarynska

Wanneer een zwangerschap gecompliceerd wordt door het HELLP-syndroom dient men altijd bedacht te zijn op de zeldzame complicaties van het HELLP-syndroom. In deze casus wordt een dergelijke complicatie gepresenteerd en worden de behandelingsmodaliteiten kort besproken.

## Casusbeschrijving

Een 29-jarige primigravida werd bij een zwangerschapsduur van 31 5/7 weken ingestuurd naar ons tertiaire centrum wegens een ernstige pre-eclampsie danwel HELLP-syndroom en tevens een ernstige foetale groeivertraging. De hypertensie werd behandeld met Labetalol 80 mg/uur en magnesiumsulfaat intraveneus, er was geen proteïnurie op dit moment. Zij klaagde over pijn aan haar rechterschouder en nek, naast pijn in epigastrio. Door het ernstige klinische beloop is er op dit moment geen extra diagnostiek verricht. De combinatie van het klinisch beeld en de laboratoriumuitslagen maakten dat het HELLP-syndroom bovenaan de differentiaal diagnose stond. Na het stabiliseren van de bloeddruk werd wegens de verslechterende maternale conditie en ernstige trombocytopenie een spoed sectio caesarae verricht (Hb 7.3 mmol/L; Trombocyten 46 10E9/L; LDH 543 U/L, ASAT 406 U/L, ALAT 118 U/L). Wegens de trombocytopenie werd deze operatie onder algehele anesthesie uitgevoerd. Tijdens de ingreep werd een trombocytentransfusie toegediend. Er werd een zoon geboren van 1280 gram (p16) met een Apgar-score van 6 na 1 minuut en 9 na 5 minuten. Tijdens de procedure was er 500 cc bloedverlies.

Postoperatief is er tot transfusie besloten wegens Hb 4,4 mmol/L, de patiënte ontving van twee packed cells, De eerste en tweede dag na de sectio caesarae verergerde de pijnklachten in de schouder. Hoewel er geen sprake was van dyspnoe, is wel aanvullend onderzoek verricht om een longembolie aan te tonen, danwel uit te sluiten. De spiraal-CT van de thorax toonde geen aanwijzingen voor een longembolie.

De pijnklachten van de rechterschouder namen echter toe en breidden zich uit met pijn rechts onder de ribbenboog. Daarbij verslechterden de laboratoriumuitslagen (Hb 4.1 mmol/l, Trombocyten 82 10E9/L, LDH 1079 U/L, ASAT 1523 U/L, ALAT 464 U/L). Bij de echo van de bovenbuik die de tweede dag na de sectio caesarae werd verricht, werd een subcapsulair hematoom van 2 x 8 cm rechts onder het leverkapsel gezien, er waren geen aanwijzingen passend bij een actieve bloeding (figuur 1). Het leverhematoom werd conservatief behandeld met adequate pijnstilling. Tijdens de opname knapte patiënte geleidelijk op en haar leverfuncties verbeterden. Na acht dagen werd zij in goede conditie naar huis ontslagen.

## Beschouwing

Een spontane bloeding in het leverparenchym is een zeldzame, maar potentieel fatale complicatie die bij 2% van de patiënten met het HELLP-syndroom of pre-eclampsie voorkomt.<sup>1,2</sup> De exacte pathofysiologie is nog onbekend, maar beschreven is dat er mogelijk een cascade ingezet wordt waarbij hepatische fibrose optreedt.<sup>3,4</sup> De symptomen waarmee een patiënte zich presenteert zijn vaak pijn in de rechterbovenbuik, misselijkheid, braken, schouderpijn (referred pain) en verslechterende leverfuncties en een Hb-daling in het laboratoriumonderzoek. Het kan zich echter ook presenteren met een hypovolemische shock.<sup>2,5</sup> Echografie, CT en MRI zijn de juiste diagnostische methoden bij verdenking van een subcapsulair hematoom van de lever of een leverruptuur. Echografie is het snelste; CT en MRI zijn meer gedetailleerd, maar voor de laatste twee moet een patiënte hemodynamisch stabiel zijn.<sup>4</sup> Een ruptuur treedt vaker op tijdens de zwangerschap, maar in een derde van de gevallen kan dit ook tot 48 uur postpartum optreden en het is beschreven tot 6 weken postpartum.<sup>2</sup>

De behandeling varieert van conservatief met analgesie - zoals in onze casus - tot laparotomie en



Figuur 1. Subcapsulair hematoom van 2 x 8 cm, rechts in de lever.

chirurgische hemostase en zeer zelden levertransplantatie.<sup>2,3,6</sup> De keuze van de behandeling hangt af van de hemodynamische (in)stabiliteit van de patiënte.

Bij een hemodynamisch instabiele patiënte dient men bedacht te zijn op een ruptuur van het leverkapsel en een intaperitoneale bloeding. Dit is een levensbedreigende situatie voor de moeder en de foetus.<sup>4</sup> Enkele jaren geleden werd soms nog besloten tot het onderbinden van de a. hepatica of een lobectomie, dit is echter met de huidige hemostatische mogelijkheden niet meer noodzakelijk.<sup>4</sup> Ten aanzien van de hemostatische mogelijkheden kan onder andere gedacht worden aan selectieve embolisatie door de interventieradioloog.<sup>7</sup> Bij een hemodynamisch instabiele patiënte dient echter snel overgegaan te worden tot laparotomie in samenwerking met een chirurg. Indien er een leverruptuur blijkt te zijn, is de eerste behandelingskeuze het tamponneren met gazen.<sup>4</sup> Andere chirurgische mogelijkheden zijn het overhechten van de leverlaesies, het ligeren van venen, het ligeren a. hepatica, gebruik van collageen sponzen, absorberende matjes, fibrine lijm of argon laser.<sup>8</sup> Daarnaast kan er een lobectomie of een hepatectomie met (auxilliare of orthotope) transplantatie uitgevoerd worden.<sup>4,9-11</sup> Een auxilliare levertransplantatie is een transplantatie waarbij een (deel van) een donorlever naast de eigen lever wordt geplaatst, bij herstel van de eigen leverfunctie verschrompelt de donorlever. Het LUMC is het enige centrum in Ne-

derland waar een dergelijke procedure uitgevoerd wordt.

Dit zijn de laatste redmiddelen in geval van hepatische necrose en acuut leverfalen als gevolg hiervan. In geval van twijfel of bij tekenen van (acuut) leverfalen is het raadzaam om laagdrempelig te overleggen met een gespecialiseerd levertransplantatiecentrum (UMCG, LUMC en Erasmus MC).<sup>12</sup>

Over het herhalingsrisico van deze complicatie van het HELLP-syndroom bij een volgende zwangerschap is weinig geschreven, maar er lijkt geen verhoogd herhalingsrisico.<sup>13,14</sup> Wel is er een verhoogd risico op een hypertensieve aandoening in een volgende zwangerschap.<sup>15,16</sup>

### Diagnose

Spontaan subcapsulair leverhematoom bij ernstig HELLP-syndroom.

### Literatuur

1. Kuczkowski, K.M., *Hepatic manifestations and complications of HELLP syndrome*. Ann Fr Anesth Reanim 2007 Mar;26(3):264-265.)
2. Miguelote, R.F., V. Costa, J. Vivas, L. Gonzaga & C.A. Menezes, *Postpartum spontaneous rupture of a liver hematoma associated with preeclampsia and HELLP syndrome*. Arch Gynecol Obstet

- 2009 Jun;279(6):923-926.
3. Marsh, F.A., S.J. Kaufmann & K. Bhabra K., *Surviving hepatic rupture in pregnancy--a literature review with an illustrative case report.* J Obstet Gynaecol 2003 Mar;23(2):109-113.
  4. Boormans, E.M., D.J. Bekedam, E. Lenters, F.J. Schoonderbeek & H.W. Tilanus, *Spontaneous liver haemorrhage during pregnancy: a rare and life-threatening situation.* Ned Tijdschr Geneesk 2007 May 26;151(21):1157-1162.
  5. Calderon, E.G., S. Khawar, J.A. Cunningham, L.D. Russell & M.A. Alpert, *Pulmonary artery thrombus and subcapsular liver hematoma in a patient with HELLP syndrome: a therapeutic conundrum.* Am J Med Sci 2002 Mar;323(3):151-154.
  6. Strate, T., D.C. Broering, C. Bloechle, S. Henschen, W. Pothmann, S. Hoffmann S et al., *Orthotopic liver transplantation for complicated HELLP syndrome. Case report and review of the literature.* Arch Gynecol Obstet 2000 Sep;264(2):108-111.
  7. Pavlis, T., S. Aloizos, P. Aravosita, C. Mystakelli C, D. Petrochilou, N. Dimopoulos & S. Gourgiotis, *Diagnosis and surgical management of spontaneous hepatic rupture associated with HELLP syndrome.* J Surg Educ. 2009 May-Jun; 66(3):163-7.
  8. Minkelis, J.L. van de, P. Steenvoorde & A.G. Baranski, *Liver rupture in a patient with HELLP syndrome successfully treated with extensive surgery combined with recombinant Factor VIIa.* Acta chir belg. 2006.106, 602-604

#### Samenvatting

Een bekende maar zeldzame complicatie van het HELLP-syndroom

**Achtergrond** Zwangerschap kan gecompliceerd worden door het HELLP-syndroom. Het HELLP-syndroom zelf kan echter ook gecompliceerd verlopen.

**Casusbeschrijving** Een 29-jarige primigravida werd bij 31 5/7 week amenorroeduur opgenomen in ons derdelijns centrum wegens pre-eclampsie/HELLP-syndroom en intra-uteriene groei restrictie. Na het normaliseren van de bloeddruk hebben we een sectio caesariae verricht. Trombocytopenie (46 10E9/l) werd behandeld met trombocytentransfusie tijdens de ingreep. Een jongen van 1280 gram (p16) met een Apgarscore van 6/9 werd geboren. Na de ingreep klaagde de moeder over continue pijn in de rechterschouder en in de laboratoriumuitslagen werd een Hb daling van 7.3 naar 4.1 mmol/l gezien. Echografie van de bovenbuik liet een subcapsulair leverhematoom zien. Het leverhematoom werd succesvol conservatief behandeld met adequate pijnstilling.

**Conclusie** Een spontaan subcapsulair hematoom van de lever bij het HELLP-syndroom.

#### Trefwoorden

HELLP-syndroom, leverhematoom, leverruptuur

#### Summary

A well-known, but rare complication of the HELLP-syndrome

**Background** Pregnancy can be complicated by the HELLP syndrome. HELLP-syndrome itself can also be complicated.

**Case description** A 29 year old primigravid wo-

man was admitted to our hospital at 31 5/7 weeks amenorrhea because of a pre-eclampsia/ HELLP-syndrome and fetal growth restriction. After normalization of the blood pressure we performed a caesarean section. Thrombocytopenia (46 10E9/l) was treated by thrombocytetransfusion given during surgery. A boy with a birth weight of 1280 grams (p16) and an Apgar score of 6/9 was born. After surgery the mother complained of continuous pain in the right shoulder and the laboratory results revealed a drop in the Hb from 7.3 to 4.1 mmol/L. An ultrasound-examination of the upper abdomen showed a subcapsular hematoma of the liver. With expectant management and analgetics the hematoma spontaneously resolved.

**Conclusion** A spontaneous subcapsular hematoma of the liver caused by the HELLP-syndrome.

#### Keywords

HELLP-syndrome, liver hematoma, liver rupture

#### Auteurs

**Mw. H.A.R. Klomp**, semi-arts obstetrie UMCG (thans: ANIOS gynaecologie Deventer Ziekenhuis)

**Mw. Drs. A. Schreuder**, AIOS gynaecologie UMCG

**Mw. Drs. K.M. Sollie-Szarynska**, gynaecoloog-perinatoloog UMCG

#### Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van financiële of andere belangenverstrengeling.

#### Contactgegevens

H.A.R. Klomp, MSc

Maalderijstraat 14, 7411 CK Deventer

t 06-23543768 e rie\_klomp@hotmail.com

9. Varotti, F., E. Andorno & U. Valente, *Liver transplantation for spontaneous hepatic rupture associated with HELLP syndrome*. Int J Gynaecol Obstet. 2010 Oct;111(1):84-5.
10. Hunter, S.K., M. Martin, J.A. Benda & A.F. Zlatnik, *Liver transplantation after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia*. Obstet Gynecol 1995;85:819-22
11. Gubernatis, G., R. Pichlmayr, J. Kemnitz & K. Gratz, *Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report*. World J Surg. 1991 Sep-Oct;15(5):660-5
12. Richtlijn NGMDL 'richtlijn acuut leverfalen', oktober 2005
13. Weemhoff, R.A., A.J. van Loon & J.G. Aarnoudse, *Liver rupture in pregnancy: a life-threatening complication of the HELLP syndrome*. Ned Tijdschr Geneesk 1996 Oct 26;140(43):2140-2142.
14. Mascarenhas, R., J. Mathias, R. Varadarajan, J. Geoghegan & O. Traynor, *Spontaneous hepatic rupture: a report of five cases*. HPB (Oxford) 2002;4(4):167-170.
15. Sibai, B.M., *Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*. Obstet Gynecol 2004 May;103(5 Pt1 ):981-991.
16. Pampus, M.G. van, H. Wolf, G. Mayruhu, P.E. Treffers & O.P. Bleker, *Long-term follow-up in patients with a history of (H)HELLP syndrome*. Hypertens Pregnancy 2001;20(1):15-23.

## Wel eens een kip gekregen voor het begeleiden van een bevalling?

Je bent hoogopgeleid en hebt een goede baan. Toch mis je iets: uitdaging, meer verdieping. VSO, een internationale ontwikkelingsorganisatie, biedt je dat. Als VSO'er lever je met je kennis en kunde een constructieve bijdrage aan de ontwikkeling van een land en zijn bevolking. Je ontvangt een salaris dat in het betreffende land gebruikelijk is. En je komt terug met een schat aan ervaringen.

**Gyneacologen  
Verloskundigen  
Docenten Verloskunde**

Wij zijn op zoek naar Gynaecologen, Verloskundigen en Docenten Verloskunde die hun kennis en kunde willen inzetten in Afrika of Azië.

Wil je weten wat wij te bieden hebben? Kom dan naar de informatiemiddag op zaterdag 12 mei. Schrijf je in op [www.vso.nl](http://www.vso.nl).



**Er is werk aan de wereld.**

## Issue 7, 2011

### Antwoorden

Patiënten die zwangerschapsdiabetes hebben gehad hebben een kans van 50% op het ontwikkelen van een diabetes mellitus binnen 20 jaar na de betreffende zwangerschap. Met name vrouwen met verhoogde nuchtere glucoses in de zwangerschap en vrouwen die al voor de 24 weken amenorrhoeëduur insulineafhankelijk zijn, hebben een hoge kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus in hun verdere leven.

### Antwoord B (*Williams Obstetrics*)

Indien de patiënte jonger is dan 18 jaar wordt in principe afgezien van een esthetisch chirurgische operatie in het genitaal gebied. Een dergelijk verzoek vóór deze leeftijd kan een reden zijn om de vrouw, bij voorkeur in samenwerking met een psycholoog te counselen.

Indien de vorm van de uitwendige geslachtsorganen ligt binnen de natuurlijk variatie en dus geen sprake is van abnormale anatomie, heeft de behandelaar dit aan de patiënte duidelijk gemaakt. Dit hoeft een behandeling niet uit te sluiten: ook een correctie binnen de natuurlijke variatie, gericht op een resultaat dat dichter bij de gemiddelde anatomie ligt, kan als een verbetering worden ervaren.

### Antwoord A (*Standpunt NVOG: grenzen aan esthetische genitale chirurgie bij vrouwen*)

## Issue 8, 2011

### Antwoorden

Bij een obstructie zijn de hormonale waarden allen normaal.

Bij een stoornis op hypothalaam-hypofysair niveau zijn de gonadotrofine- en testosteronspiegels te laag. Bij een afwijking op testiculair niveau worden bij andrologisch onderzoek kleine en weke testes gevonden in combinatie met een hoog FSH bij hormonaal onderzoek op basis van het ontbreken van de negatieve terugkoppeling van testosteron op de hypofyse.

### Antwoord C (*Heineman 5<sup>e</sup> druk, pagina 145*)

$RMI = U \times M \times CA-125$  in E/mL

"U" zijn de echocriteria: per aanwezigheid van een van de volgende karakteristieken: multiloculariteit / echodense partijen / bilateraliteit / ascites / intra-abdominale metastases; wordt 1 punt geteld.

"M" is de menopauze status: 1 punt voor pre- en 3 voor postmenopauzale status.

De RMI wordt gebruikt voor de preoperatieve differentiaal diagnostiek bij een adnextumor. Bij een cut-off waarde van 200 kan met een sensitiviteit van 70-75% en een specificiteit van 85-90% de diagnose ovariumcarcinoom (inclusief borderlinetumoren) worden gesteld.

### Antwoord A (*Richtlijn epitheliaal ovariumcarcinoom, oncoline*)

## Rectificatie

Helaas is er in de bronvermelding bij het artikel 'Bij de start van het lustrum: de NVOG 125 jaar' van Herman Oosterbaan een naam foutief gespeld. Het boek 'Een eeuw vrouwenarts', uitgegeven ter gelegenheid van het Honderdjarig Bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 1887-1987 stond onder redactie van *Dr. F.J.J. van Assen*. Onze excuses hiervoor.



# Stichting Hector Treub prijs 2012

## **Preamble:**

De prijs wordt als regel iedere twee tot vier jaar uitgereikt door de Stichting Hector Treub in samenwerking met de Werkgroep Psychosomatische Obstetrie & Gynaecologie (WPOG).  
Eerstvolgende prijsuitreiking: 2012  
Prijs: € 5000,-

## **Vereisten:**

De prijs – een beeldje van Maja van Hall en een geldbedrag – wordt eens in de 2 tot 4 jaar toegekend door de Stichting Hector Treub aan een persoon die zich, ongeacht zijn of haar basisdiscipline, in maatschappelijke zin verdienstelijk heeft gemaakt op het gebied van de psychosociale gynaecologie en/of verloskunde in Nederland.



De prijs is vernoemd naar de grondlegger van de gynaecologie en verloskunde in Nederland Hector Treub (1856-1920). Treub droeg in belangrijke mate bij aan de emancipatie van de gynaecologie in Nederland.

Eventuele kandidaten voor de Hector Treub prijs kunnen voor 1 juli 2012 door organisaties of collega's schriftelijk worden voorgedragen bij de voorzitter of secretaris van de Stichting Hector Treub

**Prof. dr. W.C.M. Weijmar Schultz, UMCG,  
Gynaecologie en Obstetrie, kamer Y4.236  
Postbus 30001 9700 RB Groningen  
w.c.m.weijmar@og.umcg.nl**

*Diaconessenhuis Leiden:  
een algemeen ziekenhuis  
waar samenspel van  
mensen en kennis  
voorop staat en vrijwel  
alle specialismen  
aanwezig zijn. Met  
bijna 1300 professionals  
creëren we een omgeving  
van vertrouwen en  
geborgenheid voor de  
inwoners van Leiden en  
de Duin- en Bollenstreek.*

**De maatschap Gynaecologie van  
het Diaconessenhuis Leiden  
zoekt per direct een:**

**Gynaecoloog m/v**  
*parttime, fulltime*

**In verband met toegenomen werkdruk en een wens tot uitbreiding ontstaat er op korte termijn een vacature binnen de maatschap Gynaecologie (5,5 fte).**

Wij zoeken een enthousiaste, allround collega, die het vak in de volle breedte wil gaan uitoefenen. Het aandachtsgebied Endoscopie strekt tot aanbeveling. Ook gynaecologen met andere aandachtsgebieden worden van harte uitgenodigd te solliciteren.

Er zijn vergevorderde plannen voor verloskundige samenwerking met onze collega's uit het LUMC, binnen het Geboorte Huis Leiden. Dit is een - nog op te richten - zelfstandig opererend centrum voor klinische verloskunde op de locatie van het LUMC. De verwachte opening van dit centrum is in 2014.

## **Wilt u meer weten?**

Zie [www.diaconessenhuis.nl](http://www.diaconessenhuis.nl) voor informatie over deze vacature. Of bel met een van de gynaecologen: mw J.V.S. van der Does, G.A. van Unnik, F. Vork of mw J. Williams, via 071 – 517 83 51.

## **Solliciteren?**

Schriftelijk en voorzien van CV vóór 25 mei a.s.  
De gesprekken vinden plaats in week 23.  
Een selectie door de benoemingsadviescommissie van de Medische Staf, inclusief een toehoorder van het LUMC, maakt deel uit van de procedure.

Diaconessenhuis Leiden  
t.a.v. mw. drs. M.J.L.E. Weijers  
Lid Raad van Bestuur  
Postbus 9650  
2300 RD Leiden  
e-mail: [emvansteijn@diaconessenhuis.nl](mailto:emvansteijn@diaconessenhuis.nl)

*Acquisitie wordt niet op prijs gesteld.*

Diaconessenhuis



Leiden

[www.diaconessenhuis.nl](http://www.diaconessenhuis.nl)

Het Amphia Ziekenhuis is een topklinisch opleidingsziekenhuis (STZ) en één van de grootste niet academische ziekenhuizen van Nederland. Ruim 250 medisch specialisten, 4500 medewerkers en 300 vrijwilligers maken zich dagelijks hard voor hoogwaardige en patiëntvriendelijke zorg op drie locaties in Breda en Oosterhout. Kwaliteit en veiligheid staan daarbij hoog in het vaandel, evenals een plezierige en inspirerende werkomgeving met veel eigen verantwoordelijkheid. De manier van werken zorgt voor gedreven en betrokken medewerkers die sterk verbonden zijn met het werk dat zij doen voor onze patiënten. Het Amphia Ziekenhuis investeert in opleiding en training en biedt volop kansen voor doorgroei en ontwikkeling.

De maatschap Gynaecologie is, wegens praktijkbeëindiging van een van onze collega's, op zoek naar een

## Gynaecoloog (75-100%)

**We zoeken een enthousiaste en slagvaardige collega.**



Met 17 gynaecologen (15,25 fte) is onze maatschap een van de grootste niet-universitaire maatschappen van het land. Vanzelfsprekend zijn alle deelspecialismen vertegenwoordigd in commissies met mandaat.

We verzorgen, samen met onze 2de lijns verloskundigen en arts-assistenten (opleidingscluster Rotterdam), 3100 partussen op medische indicatie.

Met de eerste lijn hebben we de intentie om te komen tot één geïntegreerd verloskundig centrum waarvoor al vergaande stappen zijn gezet.

Het gezamenlijke echocentrum wordt dit voorjaar geopend.

We vragen van onze nieuwe collega teamspirit, ondernemingszin, stevige schouders en een heldere creatieve blik. Wetenschappelijke interesse is een pre; een promotie is niet per se noodzakelijk. Onze voorkeur gaat uit naar een collega met extra interesse voor de verloskunde; ook kandidaten met een ander aandachtsgebied dan de verloskunde worden van harte uitgenodigd om te reageren. Hetzelfde geldt voor recent of bijna geregistreerde collega's.

Toetreding tot de maatschap geschiedt volgens de richtlijnen van de Orde van Medisch Specialisten.

### Informatie en sollicitatie:

Nadere informatie wordt u gaarne verstrekt door Gerhard Knol, gynaecoloog en voorzitter van de maatschap (076-5954194, gknol@amphia.nl), Mariska Shekary, gynaecoloog en medisch manager (076-5951518, mshekary-moonen@amphia.nl), of bij E. Hoette, lid Raad van Bestuur (076-5953070, ehoette@amphia.nl).

Uw schriftelijke sollicitatie met vermelding van referenties kunt u binnen drie weken na het verschijnen van deze advertentie richten aan de Raad van Bestuur, ter attentie van drs. E.A. Hoette, lid Raad van Bestuur of per e-mail aan stafbestuur@amphia.nl.



1B1-tekst: zie elders in deze uitgave.

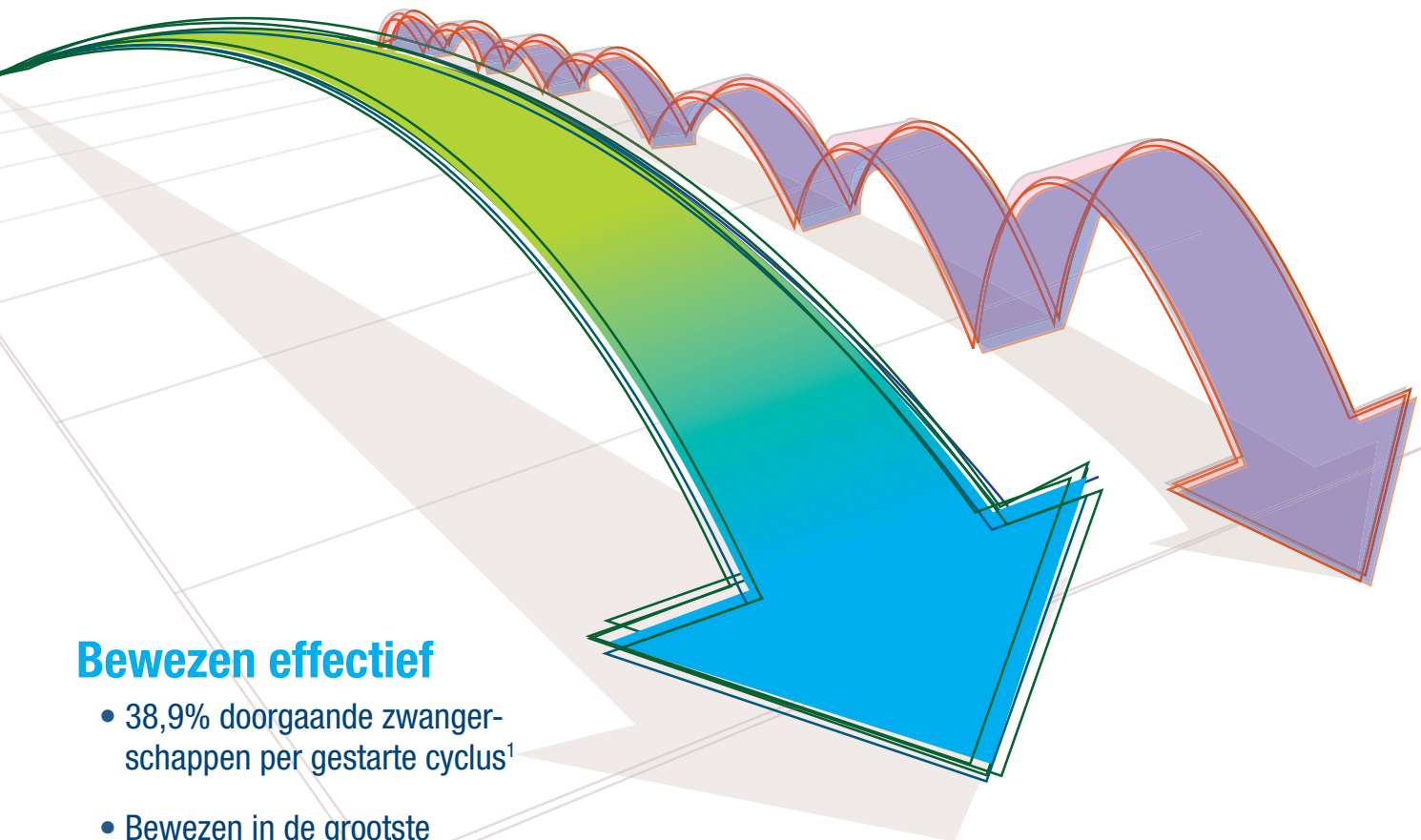
 **astellas** | **UROLOGY**  
Leading Light for Life

 **Vesicare**<sup>®</sup>  
solifenacine

Geniet, **Urgency** onder controle

# Sprong vooruit in IVF-therapie

De eerste en enige  
duurzame follikelstimulans



## Bewezen effectief

- 38,9% doorgaande zwangerschappen per gestarte cyclus<sup>1</sup>
- Bewezen in de grootste IVF-studie wereldwijd<sup>1</sup>

## Minder complex


- Één injectie vervangt 7 dagelijkse injecties met conventionele gonadotrofine<sup>1</sup>
- ELONVA in het antagonistprotocol vermindert het aantal injecties met 70% vs dagelijks gonadotrofine in een lang agonistprotocol

**elonva**<sup>®</sup>  
corifollitropin alfa  
Bewezen effectief. Minder complex.

**Referentie: 1.** Devroey P, Boostanfar B, Koper NP, et al : for the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072.

Voor meer productinformatie zie SPC elders in dit blad.

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens ELONVA voor te schrijven.

 **MSD** Postbus 581, 2003 PC Haarlem, tel. 0800-9999000, e-mail: medicalinfo.nl@merck.com www.msd.nl, www.univadis.nl

