

1889-2014 125 jaar

ntog 05 2014

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE



FDA-advies morcelleren

Uterusextirpatie met morcellatie

Placentaire micro-RNA's

Kleihauer-Betketest

Cholestase

Trombo-elastometrie

Colofon

V. Mijatovic, hoofdredacteur (e.mijatovic@ntog.nl)
 W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie
 J. van Eyck, voorzitter deelredactie perinatologie
 R.M.F. van der Weiden, voorzitter deelredactie
 voortplantingsgeneeskunde
 J.W. Nijkamp, namens de NVOG
 J.W.M. Aarts, namens VAGO, webredacteur
 S. Schoenmakers, namens VAGO, webredacteur
 A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

DEELREDACTIES

E.A. Boss, gynaecoloog,
 J.J. Duvekot, perinatoloog,
 J.W. Ganzevoort, perinatoloog,
 S.V. Koenen, perinatoloog,
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus,
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog,
 S.J. Tanahatoo, voortplantingsgeneeskunde,
 W.B. de Vries, kinderarts-neonatoloog,
 W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog-seksuoloog,
 R.P. Zweemer, gynaecologisch oncoloog
 S.F.P.J. Coppus, rubrieksredacteur NOBT
 S. Ensing, rubrieksredacteur UNO
 K.M. Wong, rubrieksredacteur UNO
 G.H. de Wet, redigeren abstracts

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 mw. Judica Velema (bureauredactie)
 t 0317 425880 e redactie@ntog.nl i www.ntog.nl

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 86,50 per jaar.
 Buitenland € 295,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
 Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31
 december. Aanmelden en opzeggen van abonnementen
 en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

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

OPLAGE & VERSCHIJNING

1700 exemplaren, 10 x per jaar.

VOLGENDE EDITIE

NTOG 2014 # 6 verschijnt op 5 juli 2014.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, digitaal noch analoog, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
 Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie i www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Ans Bakker (www.ansbakker.nl)
 Fotografie Ans Bakker

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Astellas | *Betmiga*
 Ferring Pharmaceuticals | *Menopur*
 Ferring Pharmaceuticals | *Misodel*
 Will Pharma | *Veregen*
 Baxter | *Hemopatch*
 Erbe | *Erbe Vio 300 D*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 212 **Vensters op de zorg**
 dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

Bestuur NVOG

- 214 **Een vallende boom maakt meer geluid dan een groeiend bos**
 dr. S. Wijma

Actueel

- 215 **Morcelleren: reactie van Werkgroep Gynaecologische Endoscopie op FDA-advies | FDA ontraadt gebruik van morcellator** dr. Pim Ankum

Koepel Kwaliteit

- 220 **Symposium Introductie nieuwe technieken in de klinische praktijk** dr. R. Hakvoort, dr. G. Beumer

Kort nieuws

- 221 **Blijvende seksuele dysfunctie na SSRI? | Premature menopauze geassocieerd met verminderde cognitie | Verkoop morcellatie-apparatuur on hold | Cursus medisch werk in ontwikkelingslanden | Health App Award 2014**

Ingezonden

- 222 **Internationaal Congres Doodgeboorte, babysterfte en wiegendood**
 prof. J.J. Erwich, dr. M. L'Hoir

Oorspronkelijke artikelen

- 224 **Recidief endometriumstromacelsaroom na laparoscopische uterusextirpatie met morcellatie: twee Nederlandse casus** Y. Araia, dr. L.R.C.W van Lonkhuijzen
[Reageer op de stelling in het Forum op onze website www.ntog.nl](http://www.ntog.nl)

- 227 **Placentaire micro-RNA's: beschermers tegen virale infectie in de zwangerschap**
 dr. R.B. Donker, dr. J.F. Mouillet, C.B. Coyne, prof. Y. Sadovsky
Redactioneel commentaar op 'Placentaire micro-RNA's' dr. Sam Schoenmakers

- 234 **Kleihauer-Betketest, verre van ideaal!** drs. L.M.J. Frielink, dr. Ir. L. Prinzen et al.

- 238 **Cholestase. Een leveraandoening in de zwangerschap met verschillende oorzaken**
 J. Bruls, dr. W. Vreuls, dr. J.M.J. Sporken

- 243 **De rol van trombo-elastometrie bij obstetrisch bloedverlies** drs. S.C. van Gameren, drs. N.M. de Lange et al.

Column

- 250 **Doodzonde** Mieke Kerkhof

Focus op historie

- 251 **Ernst Wertheim** dr. J. de Graaff

NOBT Nederlands Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 254 **Lower levels of trust in one's physician is associated with more distress over time in more anxiously attached individuals with cancer | Decreased serum anti-Müllerian hormone levels in girls with newly diagnosed cancer | Effects of paternal and maternal lifestyle factors on pregnancy complications and perinatal outcome.**

UNO Update Nederlands Onderzoek

- 257 **Solomon Study | AID | Mother** drs. Sabine Ensing, drs. Kai Mee Wong (redactie)

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 toepas-

sing 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.



foto Christiaan Krouwels

Vensters op de zorg

dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

Het Nederlandse zorglandschap verandert nu snel. Sinds het sluiten van het zorgakkoord in april jl. is de finale stap naar volledige marktwerking met decentralisatie in de zorg gezet en staat de vrije artskeuze op het spel. Niettemin beloven verzekeraars zoveel zorg te concentreren in elke regio dat er keus genoeg blijft voor patiënten. Om dat mogelijk te maken kan de patiënt nu on-line terecht op de zogenaamde kwaliteitsvensters van de meeste ziekenhuizen. Deze internetsites zijn het initiatief van de branchevereniging van algemene ziekenhuizen (NVZ) waarbij vooralsnog de gegevens vanuit de academische centra en gespecialiseerde ziekenhuizen, zoals het Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis en de Rotterdamse Oogkliniek, ontbreken. In deze kwaliteitsvensters kunnen patiënten nu kennismaken met de prestaties van ziekenhuizen: wachttijden, patiëntervaringen, het volume van bepaalde ingrepen alsmede sterfte- en complicatiecijfers.

Is dit iets nieuws? Eigenlijk niet, de meeste cijfers waren reeds openbaar maar voor leken moeilijk te vinden op de internetsites van ziekenhuizen. Ook kon je een deel van deze data terug vinden op www.zorgkaart.nl, een site van de patiëntenfederatie NPCF.

Voegt het dan iets toe? Ja, misschien wel. Het zou een stap naar meer openheid en transparantie in de zorg kunnen betekenen.

Wat missen we in deze kwaliteitsvensters? In het huidige format tonen de kwaliteitsvensters alleen de prestaties van elk afzonderlijk ziekenhuis. Vergelijkingen tussen de ziekenhuizen ontbreken en een patiënt die bijvoorbeeld wil weten wat het infectierisico is bij een operatie moet zelf de kwaliteitsvensters nalopen van alle relevante ziekenhuizen.

Het financiële venster op de zorg toont nu een gunstiger beeld dan in de afgelopen jaren. Dit konden we onlangs van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) vernemen. De spectaculaire groei in de zorguitgaven lijkt gestopt. Het CBS toont ons dat de uitgaven in de zorg als percentage van het bruto binnenlands

product (bbp) over 2013 vrijwel stabiel zijn gebleven met een waarde van 15,6%. Dit terwijl drie jaar geleden het CBS ons nog waarschuwde dat de zorgkosten in de komende vijftien jaar konden oplopen naar 31% van het bbp. Hoe ziet het zorgkosten plaatje er nu uit? De uitgaven stegen vorig jaar met slechts 1,6 % tot 94,2 miljard euro, het laagste groeipercentage in de afgelopen vijftien jaar. De winst zit hem voornamelijk in het medicatiebudget. De medicatie werd goedkoper, terwijl het medicijngebruik minder toenam dan in eerdere jaren het geval was. Het laatste kan het gevolg zijn van het stijgende eigen risico. Ook de uitgaven aan gehandicapten- en ouderenzorg stegen minder. Uiteraard het logische gevolg van de bezuinigingen waarbij de tarieven werden verlaagd en de groeiruimte werd beperkt. Door het sluiten van de verzorgingshuizen zullen deze kosten nog meer worden beperkt. Daarentegen zijn vorig jaar de kosten van de ziekenhuizen en de medisch specialisten met 5% gestegen tot een bedrag van 25 miljard euro. Dit is overigens wel een vertekend bedrag aangezien 200 miljoen euro het gevolg blijkt te zijn van de overheveling van dure medicatie, die vroeger bij de apotheker meetelde, naar het ziekenhuis.

Het venster op de inhoud van de zorg daagt ons uit. We zouden ons meer moeten bezinnen op welke behandelingen we wel en welke we niet meer aanbieden. Zo bleek uit recent onderzoek van chirurg Jeroen Heemskerk dat bijvoorbeeld de kosteneffectiviteit van de operatie-robot bij bijvoorbeeld prostaatcarcinoom behandeling nogal dubieus is in vergelijking tot het conventionele laparoscopisch opereren¹. Ook de Cochrane systematic reviews^{2,3}, uitgevoerd t.a.v. robotchirurgie bij benigne en oncologische gynaecologische indicaties, bevestigen deze conclusie en waarschuwen voor nogal wat bias in de voorhanden literatuur van de afgelopen tien jaar. Evenwel, wordt de robotchirurgie door de industrie maar ook de ziekenhuizen goed in de markt gezet waarbij een te rooskleurig beeld van de dure robot wordt voorgeschoteld. Dit scheidt enerzijds ver-



wachtingen bij de patiënt, die slechts deels kunnen worden waargemaakt en anderzijds plaatst het de samenleving voor hogere kosten die niet of nauwelijks worden gestaafd met evidente voordelen. Het is tijd om hierin transparante keuzes te maken die gebaseerd zijn op kosteneffectiviteit en niet op commercieel belang.

Tenslotte, het venster op de zorgorganisatie. Dat laat nog wel wat te wensen over. In 2011 werkte een derde (34%) van de ziekenhuismedewerkers in banen die niet patiëntgebonden zijn. Zeg maar in overheadfuncties als management, administratie en ondersteunende diensten. Dit komt overeen met een bedrag van 5,3 miljard euro. In dit bedrag zijn niet de overheadkosten opgenomen van organisaties als de NMa, NZa en DBC-Onderhoud, die ook betrokken zijn in de kostenketen van de zorg. Een vorm van overhead die onderbelicht blijft, is de tijd die medische professionals besteden aan administratie. Deze overhead wordt door velen van ons als een juk op de schouders ervaren, maar over de precieze kosten zijn maar weinig cijfers bekend. Zorgverzekeraar Menzis deed in 2010 onderzoek naar de ervaren administratieve last⁴. Daaruit bleek dat in het ziekenhuis de administratieve last het hoogst wordt ervaren en bij 46% van de werktijd ligt. Nu ziekenhuizen minder geld ter beschikking hebben, wordt het tijd de vraag te stellen of de overhead omlaag kan. Bijvoorbeeld door met minder managementlagen en beleidsmedewerkers te werken of door slimmere software-ondersteuning waardoor zorgprofessionals meer ruimte krijgen hun eigenlijke werk te doen. Kortom, naast de decentralisatie van de zorg is het nu ook zaak om de ziekenhuisorganisaties efficiënter te maken en de administratieve taken fors te saneren. Daar valt niet alleen een geldelijke besparing mee te winnen maar ook meer plezier en tevredenheid op de werkvloer van ziekenhuizen. Mijn verwachting is dat het laatste zich dan ook zal vertalen in nog betere zorg.

Literatuur

1. Heemskerk, J., N.D. Bouvy, C.G.M.I. Baeten *The end of robot-assisted laparoscopy? A critical appraisal of scientific evidence on the use of robot-assisted laparoscopic surgery*. *Surgical Endoscopy* 2014;28:1388-98.
2. Liu, H., D. Lu, L. Wang, G. Shi, H. Song & J. Clarke *Robotic surgery for benign gynaecological disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
3. Shi, G., D. Lu, Z. Liu et al. *Robotic assisted surgery for gynaecological cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
4. Maassen, Henk, Heleen Croonen. *Overhead is niet de boosdoener*. *Medisch Contact* 2012;36: 1931-33.

Afbeelding: De vensters van Marc Chagall, 1962, Hadassaziekenhuis in Jeruzalem.

Een vallende boom maakt meer geluid dan een groeiend bos

dr. S. Wijma *voorzitter*

Incidenten trekken de aandacht. Goede verhalen lees je niet in de krant. Woensdag 24 april was zo'n dag dat je het bos kon horen groeien. Dinsdag vooraf om 18 uur een afspraak met ZonMW in Den Haag, onderwerp Consortium 2.0. De weken ervoor is er hard gewerkt aan een zorgvuldige analyse van de bedrijfsvoering. Er is door de leden van de NVOG veel gepresteerd, er is net wat minder geld binnen gekomen dan uitgegeven. Gelukkig was het voor een goed doel, zorgevaluatie. Geen wetenschap, maar een methode om systematisch zinnige zorg te identificeren. De afgelopen dagen is dit onderwerp trending geweest, en is er steeds aan uw NVOG gerefereerd. De NVOG wordt herkend als een betrouwbare club waar je zaken mee kan doen. De dag erna 'expeditie politiek Den Haag', om 09.15 uur afspraak in de Tweede Kamer met mevrouw Arib. Zij was goed op de hoogte van de positieve effecten van doelmatigheidsstudies op kwaliteit van zorg en kosten van die zorg.

Het drieluik werd ontvouwd. Zorg waarvan we weten dat die zinnig is moeten we leveren, bewezen onzinnige zorg moeten we niet leveren. Daarover hoeft je niet te discussiëren. Feit is echter dat we van 50% van de zorg niet weten of die zinnig is. Dat moeten we uitzoeken. Dat is een heel ander uitgangspunt voor de discussie dan beginnen met kreten over verspilling in de zorg en 'dokters rommelen maar wat aan'. Die projecten zijn politiek gestuurd, soms opportunistisch en op de verkeerde belangen gericht. Je zou kunnen spreken van (on)zinnige zorg en (on)zinnige bezuinigingen. Beide doen en de andere beide laten. Na een kopje koffie in de voorzittersloge, geserveerd door de bode van de Tweede Kamer, ging de reis naar de woordvoerder zorg van de VVD-fractie, Arno Rutte. Ook hier leeft de hardnekkige gedachte dat we simpelweg en zonder evaluatie weten waar die niet effectieve zorg zit en waar de bezuiniging te halen is. Voorbeelden uit de praktijk werken het beste: Hypitat in de strijd gegooid. Dan wordt het ook hem duidelijk. Arno blijkt tafelgenoot te worden in Buitenhof wat geprogrammeerd staat voor 4 mei. Het belooft een saaie uitzending te worden, want we zijn het eens! Omdat

VWS het allemaal moet regelen is onze volgende afspraak bij de directeur curatieve zorg, Fred Krapels. Goede bekende van het alternatieve bezuinigingsvoorstel IVF. Ook hier de inhoudelijke grammofoonplaat afgedraaid waarna we het torentje verlieten met de toezegging dat minister Schippers benaderd zal worden voor verruiming van financiële middelen. We lopen inmiddels euforisch door Den Haag. Tijdens de lunch overdenken we het vervolg en met name bepalen we onze koers bij Buitenhof op 4 mei. Van Boxtel zal de derde tafelgenoot zijn. Via kanalen begrijpen we dat hij niet klaar zal staan met de portemonnee, immers verzekeraars financieren geen onderzoek. Uiteindelijk is de strategie vrij eenvoudig: inhoud, vervolgens inhoud en tenslotte inhoud en niet meegaan in de politieke discussie.

Op 4 mei is de uitzending van Buitenhof*. In de NRC Hans Beerekamp: 'De arts was duidelijk, ho ho, riep de politicus, u krijgt al geld van ons om effectiviteit te meten. Klein bier, meende de verzekeraar, de besparing zit in dure, soms nauwelijks levensverlengende behandelingen van kankerpatiënten en hoogbejaarden. Repping hield rustig voet bij stuk. Die stem van de redelijkheid, ook al heeft natuurlijk een onderzoeker ook zo zijn belang, klonk verreweg het meest overtuigend.

Het geluid van het groeiende bos, luider dan de vallende boom. 11 Mei overleg met de OMS/SEEENEZ. Zeven WV's gaan zich profileren met dit type onderzoek, de NVOG reikt haar expertise aan en zal namens de OMS naar buiten treden. Wat we samen hebben opgebouwd heeft een vervolg nodig, een vlekwerking over andere WV's. Dat is het recht van de patiënt. De NVOG is een mooi groeiend bos.

Het is van groot belang dat dokters aan het woord komen, vanuit de inhoud, vanuit het hart.

*) <http://programma.vpro.nl/buitenhof/afleveringen/buitenhof-4-mei-zorgdebat-herdenken---de-eurocrisis.html>

Ontmoediging laparoscopisch morcelleren myomen

Reactie van Werkgroep Gynaecologische Endoscopie op FDA-advies

Het bestuur van de werkgroep gynaecologische endoscopie (WGE)

Op 17 april verscheen er een persbericht van de FDA (Food and Drug Administration) waarin het morcelleren van myomen wordt 'ontmoedigd', omdat er een kans van 1:350 wordt beschreven dat het myoom achteraf een sarcoom blijkt te bevatten¹.

Op maandag 21 april heeft de American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) haar standpunt t.a.v. dit persbericht geformuleerd:

- AAGL erkent de zorg van de FDA t.a.v. de patiëntveiligheid met betrekking tot verwijdering van weefsel bij laparoscopische hysterectomie voor een uterus myomatosis en voor een laparoscopische myoomenucleatie.
- Naar aanleiding daarvan is recent een *taskforce of experts* opgericht om een uitgebreide review van de beschikbare literatuur op te stellen en binnen enkele weken een *evidence-based report* publiek te maken.
- Hoewel de AAGL het belang benadrukt van een adequate counseling van de risico's die geassocieerd zijn met de laparoscopische weefselverwijdering in het algemeen en intra-abdominaal morcelleren in het bijzonder, onderstreept de AAGL ook het belang van de minimaal invasief chirurgische benadering. Deze benadering is immers juist ten voordele gebleken voor de patiënt en voorkomt ernstige postoperatieve complicaties beter vergelijkend. Het is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van arts en patiënt om de risico's en voordelen van alle beschikbare chirurgische procedures in het individuele geval af te wegen.

Het bestuur van de European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE) heeft eveneens een commissie ingesteld die op basis van de beschikbare literatuur een standpunt zal formuleren over de risico's van het morcelleren.

In nauw overleg met het NVOG-bestuur, de voorzitter van de pijler Gynaecologie en voorzitter Koepel

kwiteit heeft het WGE-bestuur besloten om het rapport van de AAGL en het standpunt van de ESGE af te wachten. Wij scharen ons achter de mening van de AAGL en de ESGE dat het huidige beleid pas moet worden aangepast als de risico's van morcelleren goed onderbouwd zijn en zijn afgezet tegen de bewezen voordelen van minimaal invasieve behandelingen. Goede onderbouwing van de risicoanalyse van sarcomen heeft ook consequenties voor minimaal invasieve- of medicamenteuze behandelingen van myomen in het algemeen. Wij achten een overmatig defensieve houding dan ook niet in het belang van de patiënten en stellen voor om het beleid voorlopig niet te veranderen. Wel adviseren wij u om uw patiënten vooraf te informeren over de risico's van morcelleren.

Wij zullen u op de hoogte brengen van de uitkomsten van het onderzoek dat is ingesteld door de AAGL en ESGE.

1. www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm

Redactioneel commentaar

Food and Drug Administration ontraadt gebruik van morcellator

dr. Pim Ankum

Op 17 april verscheen een persbericht van de gezaghebbende Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) waarin het gebruik van morcellatoren bij laparoscopische hysterectomieën en myomectomieën ontraden wordt.¹ Aanleiding hiertoe was een reeks artikelen in de Washington Post die gevoed werd door de mediacampagne van een specialistenechtpaar werkzaam bij gerenommeerde en aan Harvard Medical School geassocieerde ziekenhuizen. Dit echtpaar, een cardiothoracaalchirurg en zijn 41-jarige vrouw, een anesthesiste, begonnen hun campagne nadat de vrouw een laparoscopische hysterectomie onderging wegens een vermeende uterus myomatosus. Achteraf bleek het om een sarcoom te gaan dat door het gebruik van een uterusmorcellator door de gehele buikholte verspreid werd.

Samenvattend benadrukt de FDA in haar communiqué juist dit gevaar van de morcellator en meldt daarbij een kans van 1 op 350 dat een als myomateus beschouwde uterus achteraf een sarcoom blijkt te herbergen. Door gebruik van de morcellator ontstaat verspreiding door de buikholte waarmee de overlevingskans van de betrokken vrouwen significant verslechtert. Omdat betrouwbare methoden om een sarcoom preoperatief vast te stellen ontbreken, ontraadt de FDA het gebruik van morcellatoren bij de laparoscopische verwijdering van een uterus myomatosus en bij laparoscopische myomectomie. De FDA betoogt dat de patiënt van dit ontmoedigingsbeleid op de hoogte moet zijn, en dat vóór- en nadelen van de diverse behandelingsopties met de patiënt besproken moeten worden. De FDA stelt dat goede alternatieve behandelingsopties voorhanden zijn zoals de traditionele abdominale en vaginale hysterectomie of de laparoscopische hysterectomie zonder gebruikmaking van een morcellator. Op basis hiervan luidt het FDA-advies aan professionals:

- zich bewust te zijn van het zwaarwegende advies van de FDA, waarin het gebruik van de morcellator wordt ontraden bij de behandeling van vrouwen met myomen;

- geen morcellator te gebruiken bij een bekende uterismaligniteit;
- alle behandelopties die beschikbaar zijn voor een symptomatische uterus myomatosus zorgvuldig te overwegen;
- voordelen en risico's van alle behandelingen te bespreken met de patiënt.

Als een arts desondanks besluit om toch een morcellator te gebruiken, dient volgens de FDA de patiënt geïnformeerd te worden over het feit dat:

- myomen soms onverwacht kwaadaardig kunnen zijn, en dat het laparoscopisch morcelleren de tumor kunnen verspreiden waardoor de prognose belangrijk verslechterd kan worden;
- sommige zorgverleners opvangzakken gebruiken waarin het weefsel gemorcellleerd wordt in een poging om verspreiding van kanker door de buikholte te beperken.

De FDA raadt patiënten aan om:

- alle behandelopties die beschikbaar zijn voor hun probleem, inclusief de voordelen en risico's daarvan met hun arts te bespreken
- als een laparoscopische hysterectomie of myomectomie wordt geadviseerd, bij hun arts te informeren of er een morcellator gebruikt zal worden en te vragen waarom dat de beste behandeling voor hen is

Commentaar

Dit scherp opgestelde FDA-persbericht haalt het gebruik van de morcellator flink door de gehaktmolten en zorgt daarmee voor beroering onder gynaecologen over de hele wereld. Want wat is wijsheid in het licht van de uitspraken van deze gezaghebbende autoriteit die ook buiten de VS niet genegeerd kunnen worden? Dit vereist een genuanceerde afweging van de onmiskenbare voordelen van de morcellator voor een meerderheid van de patiënten in termen van sneller herstel, betere cosmetiek en minder bloedverlies, en de nadelen die betrekkelijk zeldzaam zijn maar levensbedreigend voor de slachtoffers. Een spagaat waarin appels met peren vergelijken moeten worden om tot een keuze te komen waarbij op voorhand duidelijk is dat er altijd een

benadeelde partij zal zijn. Naast deze therapeutische problematiek bestaat een evident diagnostisch probleem waarvan de oplossing een sleutelrol zou kunnen spelen.

De catastrofale gang van zaken bij de Amerikaanse anesthesiste vormde de directe aanleiding voor het FDA-communiqué. Maar welbeschouwd was dit een *accident waiting to happen*, of de incidentie van een onverwachte maligniteit in een uterus myomatosus nu inderdaad 1/350 bedraagt zoals de FDA stelt, of in werkelijkheid misschien lager ligt. Feitelijk werd in de literatuur al veel eerder melding gemaakt van vergelijkbare incidenten, terwijl zich ook in Nederland meerdere casus voordeden.²⁻⁶

Naar aanleiding van het FDA-communiqué werd door sommige vooraanstaande Amerikaanse ziekenhuizen het gebruik van de morcellator direct gestaakt, waaronder de gynaecologieafdelingen van de *Harvard Medical School* in zowel *Massachusetts General Hospital* en *Brigham and Women's Hospital* te Boston. Zowel het *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) als de *American Association of Gynecologic Laparoscopists* (AAGL) laten op hun websites weten patiëntveiligheid hoog in het vaandel te hebben en zich te beraden op het FDA-persbericht. Tot op heden werd geen duidelijk standpunt geformuleerd, noch een eenduidig advies gegeven aan de leden. Ook de *Society of Gynecological Oncology* (SGO) neemt in haar commentaar de FDA-adviezen integraal over, maar zonder richting te geven aan het gebruik van morcellatoren.⁷

Inmiddels publiceerde *The Lancet Oncology* een redactioneel commentaar op deze affaire, waarin duidelijk stelling wordt genomen.⁸ Aangezien wereldwijd veel hysterectomieën plaatsvinden, wordt het risico van tumorverspreiding in dit commentaar als inacceptabel hoog en het SGO-standpunt als onbegrijpelijk *soft* bestempeld. Het *Lancet-Oncology*-commentaar stelt dat patiënten bij alle aspecten van medische zorg moeten kunnen rekenen op strikte regelgeving rond hun veiligheid, omdat ze geen andere keuze hebben dan het getrouw opvolgen van het advies van hun arts. In scherpe bewoordingen wordt in dat kader de gang van zaken gehemeld die bij de introductie van nieuwe technieken en methoden gangbaar is en die - bij gebrek aan regelgeving - in sterk contrast staat met de veel stringenter regelgeving voor nieuwe medicamenten. Het editorial stelt vast dat het bewijs dat nieuwe technieken en methoden veilig zijn **niet** voorafgaat aan brede introductie op de markt, maar dat brede introductie plaatsvindt totdat bewezen is dat nieuwe technieken en methoden onveilig zijn.

Dit *Lancet editorial* legt de vinger feilloos op de zere plek en schetst een ook voor Nederlandse gynaecologen pijnlijk herkenbare gang van zaken. Terwijl we nog druk doende zijn met het behandelen van vrouwen met *mesh exposures*, fistels en pijnklachten na

de ongebreidelde introductie van kunststof matjes in de prolapschirurgie, dient zich dit nieuwe debâcle aan. De vraag is aan de orde of we opnieuw blindelings in de val zijn gelopen bij het adopteren van een nieuwe techniek die zo'n handige en logische stap voorwaarts beloofde.

De producenten van morcellatoren lijken zich de afgelopen jaren vooral gericht te hebben op efficiëntere apparaten. Zo werd het toerental van morcellatoren geleidelijk opgevoerd van 200 naar 1000 toeren per minuut, om sneller te kunnen werken.⁹ Het FDA-advies indachtig ziet een advocaat van de duivel hierbij een spray van tumorcellen zich nog efficiënter door de buikholtte verspreiden. Bovendien kent het gebruik van morcellatoren meer complicaties. Zo trad darm-, vaat-, ureter-, blaas-, nier- en leverletsel op door direct contact met het roterende mes, en ontstonden 'parasitaire' myomen waarbij door de morcellator verspreide (benigne) myoomfragmenten zich in de buikholtte innestelden en soms op verrassende plaatsen uitgroeiden tot dit nieuwe ziektebeeld.^{10,11}

Naar moderne inzichten moet er niet in problemen maar in oplossingen gedacht worden, waarbij het morcelleren in een plastic zak zich als eerste lijkt aan te dienen. Deze oplossing wordt zelfs genoemd in het FDA-persbericht. Maar gaat dat lukken zonder schade of spill? Is het mogelijk om in een plasticzak veilig te morcelleren als dit via één toegang moet gebeuren en de operateur ook nog moet kunnen zien wat zich daar afspeelt? En wordt het instrumentarium niet gecontamineerd met tumorcellen als het weefsel maligne is? Dit alles vraagt om nieuwe technieken en methoden die - als we niet oppassen - opnieuw geïntroduceerd zullen worden zonder gedegen evaluatie vooraf.

In deze kwestie hadden zowel patiënten als wijzelf tot voor kort maar één houvast: De NVOG-leidraad *Introductie van nieuwe technieken en methoden*.¹² (zie kader)

Deze leidraad uit 2004 kreeg zeer recent ondersteuning van een veel breder opgezet document, de *Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk*, geïnitieerd door de Orde van Medisch Specialisten en het College voor Zorgverzekeringen. Deze nieuwe leidraad wordt onderschreven door alle wetenschappelijke verenigingen waaronder de NVOG.¹³

Hopelijk lukt het de NVOG en de WGE om hiermee tot een verstandig advies te komen rond het gebruik van de morcellator. Want nu de FDA de bal op de penaltystip heeft gelegd, wacht gynaecologisch Nederland met ingehouden adem af: Gaat ie erin of niet?

Leidraad introductie nieuwe technieken en methoden (NVOG 2004; versie 1.0)

Inleiding

Het doel van de introductie van nieuwe diagnostische en therapeutische technieken en methoden in de klinische praktijk is verbetering van de kwaliteit van zorg. Belangrijk daarbij is dat de eventuele meerwaarde ten opzichte van gangbare technieken en methoden vaststaat. Tot voor kort bestond in geen enkel land regelgeving over de criteria die daarbij zouden moeten gelden. In het Verenigd Koninkrijk werd daarom in 1999 the National Institute for Clinical Excellence (NICE) opgericht op initiatief en als onderdeel van the National Health Service (NHS). Deze autoriteit is belast met de registratie, de bewaking van veiligheid en effectiviteit en de uitgave van aanbevelingen en richtlijnen over het gebruik van nieuwe interventies en methoden. Omdat een dergelijke extern opgelegde regelgeving in Nederland vooralsnog ontbreekt, ligt het voor de hand dat de beroepsgroep zelf het initiatief neemt, een trend die ook in de Verenigde Staten werd ingezet. De NVOG vindt dat de introductie van nieuwe methoden gebaseerd moet zijn op de principes van Evidence Based Medicine en acht de tijd dan ook rijp voor een leidraad voor haar leden. Deze leidraad beoogt nieuwe ontwikkelingen niet in de kiem te smoren, maar juist te stimuleren en in goede banen te leiden. Het uitgangspunt hierbij is dat de implementatie van nieuwe technieken en methoden pas dient te geschieden nadat toetsing heeft plaatsgevonden en niet daarvoor.

Welke methoden en technieken?

In principe gaat het in deze leidraad over de introductie van alle nieuwe diagnostische en therapeutische technieken en methoden in de klinische praktijk van alle deelgebieden van ons vak. Hierbij kan gedacht worden aan nieuwe operatietechnieken in de gynaecologie, nieuwe medicamenteuze behandelingen in de voortplantingsgeneeskunde en nieuwe interventies in de verloskunde. Het gaat in deze leidraad niet over nieuwe technieken en methoden in een wetenschappelijke onderzoekssetting. Daarvoor bestaat aparte regelgeving, ondermeer de eis van goedkeuring door een medisch ethische commissie.

Vuistregels

De NVOG doet een oproep aan haar leden tot zelfregulatie bij de introductie van nieuwe technieken en methoden, door het respecteren van de volgende vuistregels:

Voordat nieuwe technieken en methoden worden geïntroduceerd in de klinische praktijk dient de effectiviteit, veiligheid en praktische toepasbaarheid te zijn vastgesteld in wetenschappelijk onderzoek, waarvan de resultaten gepubliceerd zijn in een peer-reviewed tijdschrift.

Indien het toepassen van nieuwe technieken of methoden vaardigheden vereist die men niet beheerst, dient men zich hierin te scholen alvorens de techniek zelfstandig en zonder supervisie toe te passen.

Indien niet wordt voldaan aan de bovenstaande vuistregels, wordt ontraden om deze technieken en methoden, of de uitvoering daarvan, (in de pers) aan te prijzen.

Referentie

National Institute for Clinical Excellence (www.nice.org.uk) *Code of Professional Ethics of the American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2003;102:661-5.

Literatuur

1. *Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy* FDA Safety Communication April 17, 2014 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>
2. Pelosi, M.A. *Transvaginal uterine morcellation with unsuspected adenocarcinoma of the endometrium*. Int J Gynecol Obstet 1997;57:207-8
3. Della Badia, C., H. Homa Karini *Endometrial Stromal Sarcoma Diagnosed after Uterine Morcellation in Laparoscopic Supracervical Hysterectomy*. J Min Invas Gynecol 2010;17:791-3.
4. Park, J.Y., S.K. Park, D.Y. Kim, J.H. Kim, Y.M. Kim, Y.T. Kim et al. *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. Gynecologic oncology. 2011;122(2):255-9.
5. Hagemann, I.S., A.R. Hagemann, V.A. LiVolsi, K.T. Montone, C.S. Chu. *Risk of Occult Malignancy in Morcellated Hysterectomy: A Case Series*. Int J Gynecol Pathol 2011;30:476-83.
6. Oduyebo, T., A.J. Rauh-Hain, E.E. Meserve, M.A. Seidman, E. Hinchcliff, S. George, B. Quade, M.R. Nucci, M.G. Del Carmen, M.G. Muto *The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma*. Gynecologic Oncology 2014;132:360-5.
7. Goff, B.A. *SGO not soft on morcellation: risks and benefits must be weighed*. Lancet Oncol 2014;15:e148.
8. *Patient safety must be a priority in all aspects of care*. Editorial Lancet Oncol 2014;15:123.
9. Driesen, S.R.C., E.A. Arkenbout, A.L. Thurkow, F.W. Jansen *Electromechanical morcellators in minimally invasive gynecologic surgery: an update* (article in press). J Minim Invasive Gynecol 2014, beschikbaar online.
10. Milad, M.P. *Laparoscopic Morcellator-related complications* (accepted manuscript). J Minim Invasive Gynecol 2014, beschikbaar online.
11. Verberg, M.F.G., C.M. Boomsma, J.M.A. Pijnenborg *Een parasitair myoom: Onverwachte bevinding na laparoscopische hysterectomie*. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6683
12. *Leidraad Introductie van nieuwe technieken en methoden*. NVOG, Utrecht, 2004.
13. *Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk*. Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Utrecht, april 2014.

Auteur

Dr. Pim Ankum, voorzitter NTOG-deelredactie gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
e w.m.ankum@amc.uva.nl

Belangensverstrengeling

Dr. W.M. Ankum was nauw betrokken bij het opstellen van de NVOG-leidraad *Introductie van nieuwe technieken en methoden*.¹²

Voorankondiging Symposium 1 oktober 2014

Introductie nieuwe technieken in de klinische praktijk

dr. R. Hakvoort *secretaris bestuur NVOG*

dr. G. Beumer *voorzitter Koepel Kwaliteit*

Het bestuur van de NVOG en de Koepel Kwaliteit organiseren op 1 oktober a.s. een middagsymposium (va. 14.00 uur) over het introduceren van nieuwe technieken in de klinische praktijk. Het NTOG van december 2014 zal ook in het teken staan van dit onderwerp.

In de afgelopen decennia hebben zich grote veranderingen voorgedaan in de zorg. Deze veranderingen hangen samen met de introductie van een groot aantal nieuwe interventies in de klinische praktijk. Veel van deze interventies hebben bijgedragen aan het verbeteren van diagnostiek, therapie en de prognose en kwaliteit van leven van patiënten. Daarnaast hebben innovaties van het zorgproces de kwaliteit van zorg sterk verbeterd.

De introductie van nieuwe interventies stelt hoge eisen aan individuele zorgverleners en zorgorganisaties. Nieuwe interventies zullen altijd voorafgaand aan introductie moeten worden getoetst op de verwachte effectiviteit, veiligheid en kosten. Ook zullen zorgverleners en zorgorganisaties de juiste condities moeten creëren waaronder de nieuwe interventie verantwoord kan worden toegepast. Het is gebleken dat het introductieproces een lastig proces kan zijn, waarbij risico's niet altijd goed worden ingeschat of moeilijk voorspelbaar blijken te zijn. Competenties worden overschat en zorgorganisaties creëren niet altijd de juiste randvoorwaarden. Ook binnen ons vakgebied hebben nieuwe interventies tot problemen, onverwachte complicaties en calamiteiten geleid. Binnenkort zal er vanuit de Raad Kwaliteit van de Orde de leidraad 'Nieuwe interventies in de klinische praktijk' gepubliceerd worden. Deze leidraad beschrijft waaraan een zorgvuldige introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk moet voldoen en hoe de medisch specialist en andere zorgprofessionals hun rol kunnen invullen in dit proces. Daarnaast beschrijft de leidraad op welke wijze langetermijnfollow-up kan worden ingericht. Ten behoeve van de praktische toepassing van de leidraad bevat dit document een stappenplan waardoor de

leidraad gebruikt kan worden als toets voorafgaand aan de introductie in de klinische praktijk.

Symposium

Tijdens het symposium 'Introductie nieuwe technieken in de klinische praktijk', wil de NVOG vanuit verschillende invalshoeken de introductie van nieuwe technieken belichten. Vanuit het perspectief van de arts, de patiënt, de industrie en de advocaat die wordt ingeschakeld door de patiënt wanneer deze zich gedupeerd voelt. En hoe deze nieuwe leidraad binnen de NVOG te introduceren en implementeren? Al deze vraagstukken zullen door diverse sprekers aan de orde worden gesteld.

U bent van harte uitgenodigd voor dit middagsymposium, voorafgaand aan de kleine ALV, die 's avonds plaatsvindt en wij vragen u de datum van 1 oktober a.s. alvast in uw agenda te reserveren. Accreditatie wordt aangevraagd. Voor nadere informatie of uw aanmelding voor het symposium kunt u een e-mail zenden aan: kwaliteit@nvog.nl

Blijvende seksuele dysfunctie na SSRI?

Na het stoppen van het gebruik van SSRI's kunnen aanhoudende seksuele stoornissen (ofwel Post SSRI Sexual Dysfunction, PSSD) optreden. Uit onderzoek van LAREB blijkt dat bij sommige patiënten met een depressie in remissie hun seksuele klachten (verminderd libido, erectie/orgasmestoornis) niet zijn hersteld na het stoppen met het geneesmiddel. Het is nog niet duidelijk hoe de klachten precies ontstaan en op welke schaal dit gebeurt. In Nederland zijn bij LAREB tot nu toe 19 meldingen binnengekomen. Geen groot aantal, maar het bijwerkingencentrum ziet het als een belangrijk signaal omdat ook uit de registratie van de MHRA, de Engelse evenknie van LAREB, blijkt dat in de afgelopen jaren patiënten in toenemende mate last hebben van PSSD.

Premature menopauze geassocieerd met verminderde cognitie

In een recente cohortstudie (N=4868; follow-up van 7 jaar) gepubliceerd in het BJOG werd een menopauzeleeftijd onder de 40 jaar geassocieerd met verminderd presteren bij cognitieve tests (verminderde verbale performance, visueel geheugen en psychomotorische coördinatie) zonder dat blijkt dat er een verhoogde kans is op dementie. Het gebruik van hormoontherapie toonde alleen een gunstig effect op het visuele geheugen. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12828/abstract;jsessionid=AABD53E5813626DC75BCF120DA156F6F.f04t03>.

Verkoop morcellatie-apparatuur on hold

De firma Johnson & Johnson heeft laten weten dat wereldwijde vermarkting (verkoop, verspreiding en promotie) van haar Ethicon weefselmorcellatieapparatuur wordt opgeschort totdat de gevolgen van morcellatie bij patiënten met een uterus myomatosis nader bepaald zijn. Dit naar aanleiding van de aanbeveling van de FDA gemaakt op 17 april jl. (www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm). Het bedrijf benadrukt hierbij dat het niet gaat om een *product recall* en spreekt de hoop uit dat er snel een geactualiseerde richtlijn verschijnt t.a.v. het veilige gebruik van morcellatieapparatuur.



Om de amenorroe duur vast te stellen wordt de buik-omvang gemeten. Prenatale zorg in het Goronyo hospital, Nigeria, mei 2012. foto Olga Overbeek

Cursus medisch werk in ontwikkelingslanden

Het Koninklijk Instituut voor de Tropen geeft op 27 juni 2014 en 30 januari 2015 een eendaagse cursus (kosten €130) voor iedereen die medisch wil werken in ontwikkelingslanden. De cursus is praktijkgericht en interactief ingericht. De cursus is opgezet in lijn met de 'Gedragscode Internationale Samenwerking Gezondheidszorg' van de Nederlandse Vereniging voor Tropische Geneeskunde. Info: www.kit.nl/training.

Health App Award 2014

Vijf medische apps zijn genomineerd voor de Health App Award 2014, die de KNMG en VVAA, op 4 juni als uitreiken aan de beste app voor zorgprofessionals. De vijf genomineerden zijn: Constamed, Farmacotherapeutisch Kompas, NHG-Standaarden, Orfeus Verloskundigen en 3D Human Anatomy Atlas. In de beoordeling heeft de jury gekeken naar gebruiksvriendelijkheid, ontwerp, originaliteit, toegevoegde waarde, privacy/security en de aanwezigheid van een CE-keurmerk. De vijf genomineerden krijgen de gelegenheid om op 4 juni 2014 tijdens het congres Apps4Health in Eindhoven een korte pitch te doen voor hun app. Daarna zal de jury zich beraden en volgt aan het einde van de dag de bekendmaking van de winnaar van de Health App Award 2014.

Internationaal Congres 18-21 september 2014 Amsterdam

Doodgeboorte, babysterfte en wiegedood: wereldwijde actie nodig!

prof. J.J. Erwich voorzitter *International Stillbirth Alliance* (www.stillbirthalliance.org)

dr. M. L'Hoir bestuurslid van de *Stichting Wiegedood* (www.wiegedood.nl)

The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival- Global Action Needed! vindt plaats van 18 tot 21 september 2014 in het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) in Amsterdam. Wij brengen graag dit internationale congres over de preventie van doodgeboorte, babysterfte en wiegedood onder uw aandacht. Wij zijn verheugd u te kunnen meedelen dat Nederland in 2014 gastheer is voor dit belangwekkende twejaarlijkse congres. Het doel van dit congres is bij te dragen aan het terugdringen van de perinatale en zuigelingensterfte.

Nederland heeft de laagste wiegedoodincidentie in de wereld, mede door het uitstekende preventieve beleid. In de ons omringende landen, zoals Duitsland en België zijn de cijfers drie tot vier keer zo hoog. Toch valt er ook in Nederland nog veel te verbeteren. De Stichting Wiegedood (www.wiegedood.nl), de Landelijke Werkgroep Wiegedood (LWW) en de Vereniging Ouders van een wiegedoodkind werken nauw samen om de lage incidentie te behouden en trends te monitoren in babyverzorging en wetenschappelijke kennis.¹⁻⁵ Over de perinatalesterftcijfers is de afgelopen jaren veel geschreven. Deze waren hier hoger dan in vergelijkbare landen. Dit is de reden waarom nu diverse programma's zijn geïmplementeerd om de babysterfte terug te dringen en de zorg te verbeteren. De relatief hoge perinatale sterfte, maar ook de lage wiegedoodsterfte, vragen continue monitoring en aanpassingen in beleid.

Wereldwijd zijn er enorme verschillen in kindersterfte. De perinatale sterfte is in sommige westerse landen tien per duizend geboorten en meer dan tien keer zo hoog in sommige ontwikkelingslanden. In 2012 hebben zich bijna drie miljoen sterfgevallen voorgedaan tijdens de eerste maand van het leven en bijna vijf miljoen in het eerste levensjaar. In 2011 is

er een uitgebreide serie artikelen in *The Lancet* verschenen, die het globale probleem van doodgeboorte en de oplossingen besprak.⁵⁻²⁰ Op dit moment onderzoekt dezelfde groep auteurs de effecten van deze oproep, maar tot nu toe blijft doodgeboorte internationaal vaak een ondergewaardeerd probleem.

In de westerse landen is wiegedood de belangrijkste doodsoorzaak onder zuigelingen van één tot twaalf maanden oud. Echter, de prevalentie verschilt sterk tussen verschillende bevolkingsgroepen in de wereld en zelfs binnen één land.

De dood van een baby tijdens de zwangerschap, bevalling of in de eerste jaren van het leven is een enorm ingrijpende ervaring voor de ouders en directe familie. Daarom hebben twee internationale non-profit organisaties, *International Society for the Study and Prevention of Perinatal and Infant Death* (ISPID; www.ispid.org) en de *International Stillbirth Alliance* (www.stillbirthalliance.org) de handen ineen geslagen en organiseren zij gezamenlijk dit twejaarlijkse internationale congres met als (tweeledig) doel: onnodig sterven van baby's voorkomen en ondersteuning bieden aan ouders die worden geconfronteerd met het plotselinge verlies van hun kind.

Het is het enige congres waar, voor zover bekend, ouders en artsen zij aan zij samenwerken om dit doel te realiseren!

Eerder vonden congressen plaats in Washington, Birmingham, Oslo, Sydney, Baltimore, Yokohama en Portsmouth.

Op onze website www.babysurvival2014.nl vindt u meer informatie. U kunt zich via de website inschrijven en u aanmelden als sponsor. Wij verwelkomen u graag in september!



References

- McDonnell, E., R.Y. Moon *Infant Deaths and Injuries Associated with Wearable Blankets, Swaddle Wraps, and Swaddling*. J Pediatr 2014, www.jpeds.com. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.045>
- Ruys, J.H., G.A. de Jonge, R. Brand, A.C. Engelberts, B.A. Semmekrot *Bed-sharing in the first four months of life: a risk factor for sudden infant death*. Acta Paediatrica 2007;96:1399-1403. DOI:10.1111/j.1651-2227.2007.00413.x
- Bogaert, W. van den, G. Naulaers, G. Develter, N. de Ronne, W. van de Voorde *Accidentele asfyxie bij jonge kinderen in de slaapomgeving*. Tijdschr. voor Geneeskunde, 67, nr. 2, 2011 doi: 10.2143/TVG.67.02.2000901
- Gijzen, S., M.M. Boere-Boonekamp, M.P. L'Hoir, A. Need *Child mortality in the Netherlands in the past decades: An overview of external causes and the role of public health policy*. 2013; Journal of Public Health Policy 1-17, doi:10.1057/jphp.2013.41.
- Glengarry J.M., J. Crawford, P.L. Morrow, S.R. Stables, D.R. Love, J.R. Skinner *Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome*. doi:10.1136/archdischild-2013-305331.
- Froen J.F., J. Cacciatore, E.M. McClure et al. *Stillbirths: why they matter*. For The Lancet's Stillbirths Series steering committee. Lancet 2011; published online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62232-5.
- Lawn J.E., H. Blencowe, R. Pattinson et al. *Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count?* Lancet 2011; published online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62187-3.
- Bhutta, Z.A., M.Y. Yakoob, J.E. Lawn, et al. *Stillbirths: what difference can we make and at what cost?* Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62050-8.
- Pattinson, R., K. Kerber, E. Buchmann et al. *Stillbirths: how can health systems deliver for mothers and babies?* Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62306-9.
- Flenady, V., P. Middleton, G.C. Smith et al. *Stillbirths: the way forward in high-income countries*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60064-0.
- Goldenberg, R.L., E.M. McClure, Z.A. Bhutta et al. *Stillbirths: the vision for 2020*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62235-0.
- Cousens, S., C. Stanton, H. Blencowe et al. *National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62310-0.
- Flenady, V., L. Koopmans, P. Middleton et al. *Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62233-7.
- Mullan, Z., R. Horton *Bringing stillbirths out of the shadows*. Lancet 2011; pub online April 14, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60098-6
- Walker, N. *Plausible estimates of stillbirth rates*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62355-0.
- Cnattingius, S., O. Stephansson *The challenges of reducing risk factors for stillbirths*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60027-5.
- Scott, J. *Stillbirths: breaking the silence of a hidden grief*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI: 0.1016/S0140-6736(11)60107-4.
- Serour, G.I., S.A. Cabral, B. Lynch *Stillbirths: the professional organisations' perspective*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60107-4.
- Darmstadt, G.L. *Stillbirths: missing from the family and from family health*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60099-8.
- Spong, C.Y., U. Reddy, M. Willinger *Addressing the complexity of disparities in stillbirths*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60025-1.
- Kelley, M. *Counting stillbirths: women's health and reproductive rights*. Lancet 2011; pub online April 14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60107-4.

Correspondentieadres

Prof. Jan Jaap Erwich, voorzitter International Stillbirth Alliance (www.stillbirthalliance.org)

Dr. Monique L'Hoir, bestuurslid van de Stichting Wiegedood (www.wiegedood.nl)

Bezoek onze website voor het programma en registratie:

www.babysurvival2014.nl

Recidief endometriumstromacelsarcoom na laparoscopische uterusextirpatie met morcellatie: twee Nederlandse casus

Y. Araia *co-assistent gynaecologie*

dr. L.R.C.W van Lonkhuijzen *gynaecologisch oncoloog, Centrum voor Gynaecologische Oncologie, AMC*

Aan de hand van twee casus bespreken we de problematiek rondom het gebruik van de morcellator bij de laparoscopische uterusextirpatie. Recent verscheen een waarschuwing van de FDA die het gebruik van dit instrument ter discussie stelt. Aanleiding hiervoor is een casus in de VS waarbij een daarvoor niet gediagnosticeerd uterussarcoom bij een laparoscopische hysterectomie met de morcellator door de buikholte werd verspreid.

De laparoscopische hysterectomie is toenemend populair in Nederland. In 2010 werd 12% van de hysterectomien laparoscopisch verricht.¹ Wanneer een uterus te groot is om via de vaginale route te verwijderen is intra-abdominale morcellatie een hulpmiddel om de uterus via de trocartopening te verwijderen. Hierbij wordt de uterus intra-abdominaal met een mechanisch mes in delen verkleind; klein genoeg om via de trocart te worden verwijderd. In een 'Safety Communication' wordt door de U.S. Food and Drug Administration gewaarschuwd voor het gebruik van een morcellator bij resectie van een gehele uterus of van myomen, nadat er zich een casus voordeed waarbij een onverwacht sarcoom door morcellatie verspreid werd in de buikholte.²

Deze problematiek komt ook in Nederland voor zoals geïllustreerd wordt door de volgende twee casus.

Casus

Patiënte A is een 52-jarige pre-menopausale vrouw, P0 met een blanco gynaecologische voorgeschiedenis. Zij presenteerde zich op de polikliniek gynaecologie vanwege menorrhagie en irregulair bloedverlies. Microcurettagage door middel van pipelle en cervixcytologie liet geen afwijkingen zien. Bij hysteroscopie werd er een type-1 en een fors type-2-myoom gezien. Het type-2-myoom werd beschouwd als veroorzaker van de klachten. Echter transcervicale resectie leek niet mogelijk. In overleg met patiënte werd er vervolgens gekozen voor een totale laparoscopische hysterectomie (TLH).

Tijdens deze ingreep werd een uterus conform veertien weken, met normaal uitzijnde adnexa gezien. Omdat de uterus te groot was om transvaginaal te verwijderen werd het corpus vrij geprepareerd van de cervix. Voorts werd de uterus na intra-abdominale morcellatie via de trocartopeningen verwijderd. Patiënte kon in goede conditie het ziekenhuis verlaten. PA-diagnose liet een uterus myomatosus zien met degeneratieve veranderingen.

Twee jaar later bezocht mevrouw de poli chirurgie met een pijnlijke zwelling ter plekke van het trocart litteken. Bij open exploratie van het litteken werd een glad gelobde structuur aangetroffen die verbakken zat in de fascielagen. De tumor werd gedeeltelijk verwijderd waarbij er ook tegen de binnenzijde van de buikwand nog afwijkingen werden gepalpeerd. PA toonde een laaggradig stromacelsarcoom. Revisie van de PA uit de initiële TLH werd in retrospect ook geduid als een laaggradig stromacelsarcoom.

Er werd een MRI gemaakt om verdere metastasen uit te sluiten. Dit onderzoek toonde verschillende intra-abdominale deposities met betrokkenheid van het sigmoïd en colon ascendens. Tevens bestond er een pulmonale afwijking verdacht voor metastase. Er werd gestart met Megestrol. Follow-up twee jaar na start van de hormoontherapie toonde dat één van de deposities in formaat was afgenomen. De overige intraperitoneale deposities waren vooralsnog onveranderd.

Patiënte B is 50-jarige pre-menopausale, nullipara met blanco gynaecologische voorgeschiedenis. Ze presenteerde zich met klachten van menorrhagie bij hysteroscopische vastgestelde myomen. Behandeling met cyclokapron had onvoldoende effect op haar klachten waarna zij een supracervicale laparoscopische hysterectomie met morcellatie van de uterus onderging. PA-analyse van de preparaten bleek vanwege het, na morcellatie gefragmenteerde, karakter van het weefsel lastig. Uiteindelijk had de diagnose endometrial stromal nodule de voorkeur maar een laaggradig endo-

metriumstromacelsaroom kon niet volledig worden uitgesloten.

Op basis van deze onzekerheid werd mevrouw intensief gecontroleerd waarbij halfjaarlijks een CT-abdomen werd gemaakt. Op de CT één jaar na de ingreep werden intra-abdominaal afwijkingen gezien verdacht voor een multifocaal recidief.

Tijdens de daaropvolgende debulkingprocedure worden multipale afwijkingen gevonden tegen de dunne darm, tegen het rectosigmoid, ter plaatse van de trocartinsteekopening en ter plaatse van de cervixstomp. De afwijkingen inclusief de cervixstomp en beide adnexeën werden in toto verwijderd. PA bevestigde de diagnose endometriumstromacelsaroom. Post-operatief werd gestart met Megestrol. Bij controle een jaar na de debulking waren er geen tekenen van recidief.

Discussie

De beschreven casus illustreren de problemen die kunnen ontstaan bij het gebruik van de morcellator. Ten eerste blijkt er soms onverwacht sprake te zijn van een maligniteit na verwijdering van een uterus voor een benigne indicatie. Publicaties hierover betreffen voornamelijk case-series. Recentelijk heeft de FDA de resultaten van deze publicaties gecombineerd. Bij verwijdering van de uterus in verband met een leiomyoom is de geschatte prevalentie van uterus sarcomen 2,8 per 1000 (95% CI 1,8-4,5) en van leiomyosarcomen 2,0 per 1000 (95% CI: 1,1-3,8). Dit komt neer op een prevalentie 1:352 voor onverwacht uterus saroom en 1:498 voor onverwachte leiomyosarcomen.³ Pre-operatieve diagnostiek middels beeldvorming blijkt vooralsnog onvoldoende ontwikkeld om een relevante bijdrage te kunnen leveren aan het identificeren van deze maligne aandoeningen.⁴

Ten tweede laten onze casus zien dat morcellatie van een tumor problemen geeft bij de PA diagnostiek. Er ontstaan problemen bij de identificatie en staging van de maligniteit. In een kleine prospectieve case series werden tien gereserceerde uteri, vijf met een bekend endometriumcarcinoom en vijf met alleen myomen na initiële PA-diagnose gemorcelleerd en opnieuw geblindeerd voor analyse aan een patholoog aangeboden. Hierbij werden vier van de vijf endometriumcarcinomen opnieuw als zodanig gediagnosticeerd. Eén van de preparaten werd geduid als benigne, terwijl het een FIGO-stadium-IA adenocarcinoom van het endometrium betrof. Na morcellatie was staging van de maligniteiten geheel niet mogelijk.⁵

Ten derde en meest belangrijk, verslechtert morcellatie van een tumor met de daarbij behorende verspreiding door de buik de prognose. In 2011 toonde een retrospectieve analyse van stadium-I en stadium-II-leiomyosarcomen een significant slechtere overleving na morcellatie van de uterus. De vijfjaars overleving was 73% voor de groep waarbij de uterus in toto was verwijderd tegenover 46% voor de groep waarbij de uterus was gemorcelleerd ($P=0,040$).⁶ Hetzelfde wordt

gezien bij endometriumstromacelsarcomen. Vijfjaars ziektevrije overleving was 85% na verwijdering van de uterus in toto tegenover 71% na morcellatie van de uterus.⁷ In aanvulling hierop is het belangrijk dat recidieven zich niet alleen manifesteren in de buikholte maar ook ter plaatse van de trocartinsteekopeningen.

Het is evident dat vanuit oncologisch oogpunt morcellatie van een maligne tumor en de verspreiding door de buik moeten worden voorkomen.

Echter ook wanneer het in principe benigne afwijkingen betreft, zijn er potentieel nadelige effecten van morcellatie. Verscheidene case-series beschrijven verspreiding van benigne uterus weefsel in de abdominale holte waarbij er parasitaire leiomyomen ontstaan.^{8,9} Daarnaast zijn er ernstige complicaties beschreven die te maken hebben met het gebruik van een morcellator. Een zoektocht in Amerikaanse databases aangevuld met een literatuurstudie vond 55 complicaties over een periode van vijftien jaar. Het betrof traumata van darm, vaten, nier, ureter, blaas en diafragma of een combinatie hiervan. In die gevallen waarbij de oorzaak werd beschreven, werd onervarenheid van de chirurg meestal als bijdragende factor genoemd. De auteurs vermoeden dat deze cijfers een forse onderschatting zijn van het werkelijk aantal complicaties.¹⁰

Op basis van de huidige cijfers is voor de totale groep vrouwen die een hysterectomie ondergaan voor een benigne indicatie, de optie van minimaal invasieve chirurgie een goede ontwikkeling geweest. Er zijn minder complicaties en er is minder bloedverlies, de opname duur is korter, er is minder postoperatieve pijn en vrouwen zijn sneller weer op de been¹¹.

Voor de vrouwen die wij in deze casus bespraken, had het echter verstrekkende negatieve gevolgen. Wij betwijfelen of het risico op morbiditeit en mortaliteit van morcelleren in het geval van een maligniteit bij een klein deel van de vrouwen opweegt tegen de vele voordelen van laparoscopisch minimaal invasieve chirurgie voor de gehele groep.

Referenties

1. *Operaties in het ziekenhuis; soort opname, leeftijd en geslacht, 1995-2010* [Internet]. Centraal Bureau voor de Statistiek. 2014 [cited 06-05-2014]. <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=80386NED&D1=a&D2=0&D3=0&D4=a&D5=l&HDR=T,G4,G1&STB=G3,G2&VW=T>.
2. FDA. *Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy*: FDA Safety Communication 2014 [06-05-2014]. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>.
3. FDA. *Quantitative Assessment of the Prevalence of Unsuspected Uterine Sarcoma in Women Undergoing Treatment of Uterine Fibroids. Summary and Key Findings*. 17-04-2014: FDA; 2014. p. 1-4.
4. Tirumani, S.H., V. Ojili, A.K. Shanbhogue, N. Fasih, J.G. Ryan, C. Reinhold *Current concepts in the imaging of uterine sarcoma*. *Abdominal imaging*. 2013;38(2):397-411.
5. Rivard, C., A. Salhadar, K. Kenton *New challenges in*

- detecting, grading, and staging endometrial cancer after uterine morcellation.* Journal of minimally invasive gynecology. 2012;19(3):313-6.
6. Park, J.Y., S.K. Park, D.Y. Kim, J.H. Kim, Y.M. Kim, Y.T. Kim et al. *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma.* Gynecologic oncology. 2011;122(2):255-9.
 7. Park, J.Y., D.Y. Kim, J.H. Kim, Y.M. Kim, Y.T. Kim, J.H. Nam *The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus.* Annals of surgical oncology. 2011;18(12):3453-61.
 8. Leren, V., A. Langebrenne, E. Qvigstad *Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation.* Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2012;91(10):1233-6.
 9. Cucinella, G., R. Granese, G. Calagna, E. Somigliana, A. Perino *Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases.* Fertility and sterility. 2011;96(2):e90-6.
 10. Milad, M.P., E.A. Milad *Laparoscopic morcellator-related complications.* Journal of minimally invasive gynecology. 2014;21(3):486-91.
 11. Yi, Y.X., W. Zhang, Q. Zhou, W.R. Guo, Y. Su *Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy vs abdominal hysterectomy for benign disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.* European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011;159(1):1-18.

Samenvatting

Recentelijk publiceerde de FDA een waarschuwing ten aanzien van het gebruik van de morcellator bij de laparoscopische hysterectomie. Wij presenteren twee casus van vrouwen die werden gediagnosticeerd met een gemetastaseerd endometriumstromacelsaroom na morcellatie van een uterus tijdens een laparoscopische hysterectomie in verband met bloedingsproblematiek. Deze casus illustreren de door de FDA geïdentificeerde problematiek: soms blijkt er toch sprake van een uterusmaligniteit bij vrouwen die een laparoscopische hysterectomie ondergaan voor een benigne indicatie, morcellatie van het preparaat bemoeilijkt een correcte diagnose door de patholoog en morcellatie van een sarcoom of leiomyosarcoom beïnvloedt de overleving en ziektevrije overleving negatief. Het is twijfelachtig of de morbiditeit en mortaliteit van deze kleine groep opweegt tegen de voordelen van een minimaal invasieve benadering voor de totale groep vrouwen.

Trefwoorden

Morcellatie, sarcoom, laparoscopie, hysterectomie

Summary

The FDA recently issued a safety communication regarding the use of uterine morcellation devices in uterine hysterectomy and myomectomy. Two cases of metastatic recurrent stromal sarcoma in women who were initially operated for presumed benign disease illustrate the issues identified by the FDA: un-

suspected sarcoma can occur in women who are operated for benign disease, morcellation reduces the ability of the pathologist to correctly establish a diagnosis and morcellation of a sarcoma or leiomyosarcoma reduces overall and disease free survival. It remains to be seen how the advantages of a minimal invasive approach weigh against the mortality and morbidity associated with the morcellation of unrecognized malignancies.

Keywords

Morcellation, sarcoma, laparoscopy, hysterectomy

Auteurs

Y. Araia, *co-assistent gynaecologie*, afdeling gynaecologie, AMC Amsterdam

Dr. L.R.C.W van Lonkhuijzen, *gynaecologisch oncoloog*, Centrum voor Gynaecologische Oncologie, AMC Amsterdam

Contactpersoon

Dr. Luc van Lonkhuijzen

Centrum voor Gynaecologische Oncologie, AMC Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam

e l.r.vanlonkhuijzen@amc.uva.nl

t 020-56667191

Belangenverstrengeling

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



NTOG online-debat

De redactie van het NTOG nodigt u uit te reageren en in debat te gaan over dit artikel aan de hand van onderstaande stelling. Ga naar www.ntog.nl, registreer u en doe mee!

Morcelleren is onveilig en dient verboden te worden.

Placentaire micro-RNA's: beschermers tegen virale infectie in de zwangerschap

dr. R.B. Donker AIOS Obstetrie en Gynaecologie, Isala Zwolle, UMC Groningen; Postdoctoral Research Fellow, Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh

dr. J.F. Mouillet Assistant Professor, Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh

dr. C.B. Coyne Associate Professor, Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Pittsburgh

prof. Y. Sadovsky Director Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh

Placentaire trofoblastcellen vormen het scheidingsvlak tussen de foetale en maternale omgeving en gaan verspreiding van virussen van moeder op kind tegen. Recent hebben wij een nieuw mechanisme ontdekt waarmee trofoblastcellen communiceren met placentaire of maternale cellen om virale afweer te reguleren. Unieke trofoblast-specifieke RNA-moleculen, C19MC-micro-RNA's, worden door de placenta uitgescheiden en moduleren cellulaire afweermechanismen in ontvangende cellen. Dit mechanisme kan een krachtige evolutionaire adaptatie zijn om de foetus te beschermen tegen virale indringers.

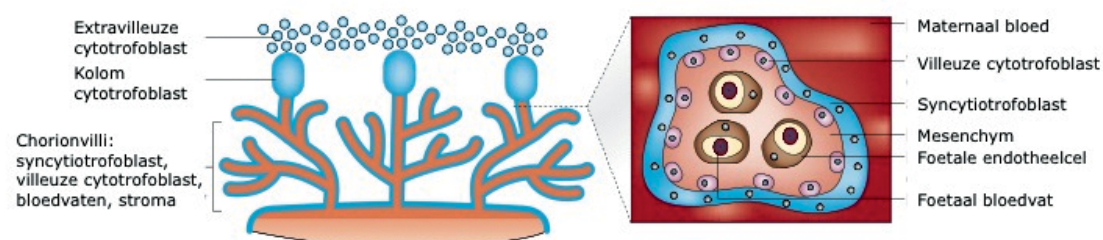
Placentaire bescherming tegen virale infectie

Het is van groot belang dat tijdens de zwangerschap infecties zoveel mogelijk worden voorkomen, aangezien infecties zowel de moeder als de foetus ernstig kunnen bedreigen. De humane placenta beschermt de foetus tegen hematogene verspreiding van diverse pathogenen, waaronder virussen, door een fysieke barrière te vormen tussen de maternale en foetale circulatie. De syncytiotrofoblast bevindt zich op het oppervlak van de placentaire chorionvilli en is in direct contact met de maternale circulatie (Figuur 1). Deze multinucleaire, terminaal gedifferentieerde cellen reguleren de cruciale uitwisseling van gassen,

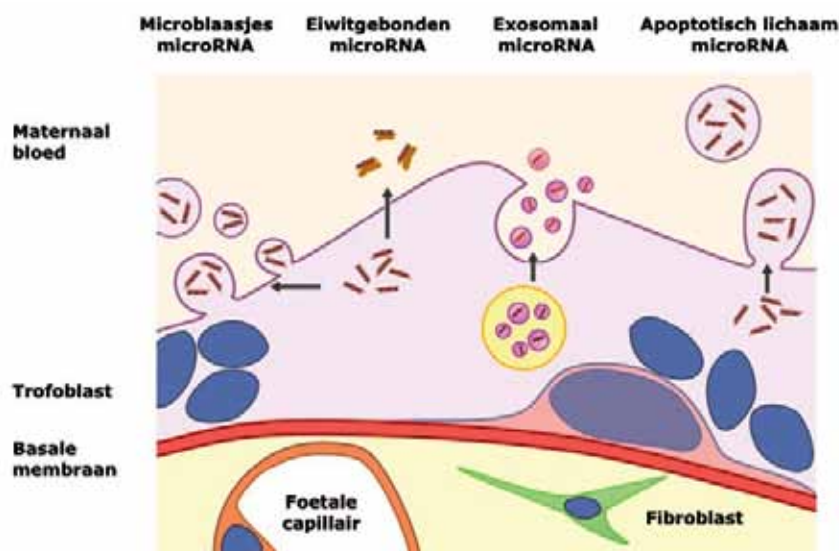
voedingsstoffen en afvalstoffen tussen de moeder en foetus. Ooit werd gedacht dat de syncytiotrofoblastlaag functioneert als een passieve barrière tegen pathogenen, maar het is nu duidelijk dat trofoblastcellen een actieve transplacentaire transportfunctie hebben, cruciale hormonen produceren en immunologische bescherming van de zich ontwikkelende foetus bieden.¹⁻⁴

Placentaire trofoblastcellen zijn ideaal gepositioneerd om een mechanische en immunologische verdedigingsbarrière tussen de maternale en foetale omgeving te vormen en zo overdracht van virus naar de foetus te beperken. Ter plaatse van dit materno-foetale scheidingsvlak is antivirale aangeboren immuniteit van cruciaal belang. Hematogene overdracht van virussen (zoals cytomegalovirus, rubella en parvovirus) kan voor de foetus ernstige gevolgen hebben, variërend van neurologische disfunctie tot aangeboren afwijkingen en sterfte. Bovendien kan maternale virale infectie de gezondheid van de moeder in gevaar brengen, ook zonder verticale transmissie naar de foetus (bijvoorbeeld bij influenza).³⁻⁴

Ondanks intensieve onderzoeksinspanningen in de afgelopen decennia, zijn de verdedigingsmechanismen van de placenta tegen infecties nog grotendeels onbekend. Het ophelderen van placentaire afweermechanismen tegen virale infecties is van groot belang voor het ontwikkelen van therapeutische stra-



Figuur 1. Architectuur van de humane placenta; dwarsdoorsnede door een chorionvillus. Aangepast met toestemming van Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Genet, copyright 2001.²



Figuur 2. Een schematisch overzicht van extracellulaire micro-RNA's afkomstig van humane trofoblast. Aangepast met toestemming.¹⁶

tegieën die gericht zijn op het voorkomen of behandelen van foetale ziekte.

Recent hebben wij een opmerkelijk mechanisme ontdekt waarmee humane placentaire trofoblastcellen communiceren met placentaire en/of maternale cellen en de afweer tegen virale infectie in de zwangerschap reguleren. Door trofoblast uitgescheiden korte RNA-moleculen, zogenaamde micro-RNA's (miRNA's), stimuleren afweer tegen virale infecties in ontvangende placentaire of maternale cellen. Hier zullen we dit mechanisme toelichten, na een introductie over placentaspecifieke en extracellulaire miRNA's.⁵

Placenta-specifieke micro-RNA's

Korte, niet-coderende RNA-moleculen zijn alom aanwezig in organismen, van bacteriën tot planten en dieren. Er zijn verschillende klassen korte RNA's met specifieke structurele kenmerken, biogenese en biologische functies. Recente gegevens suggereren dat een groot deel van de korte RNA-moleculen betrokken is bij de afweer tegen genetische parasieten zoals virussen.^{6,7}

Micro-RNA's vertegenwoordigen de best gekarakteriseerde klasse van korte RNA's. Hun belangrijkste functie is om doelwit mRNA's te onderdrukken door hun translatie te remmen en/of hun degradatie te stimuleren. Individuele miRNA's moduleren op deze wijze de expressie van een groot aantal genen, veelal door subtiele veranderingen in genexpressie te veroorzaken. Desalniettemin reguleren miRNA's een breed scala aan biologische functies via vele cellulaire routes, waaronder de immuunrespons door regulatie van afweercellen en immuunsignaleringsnetwerken.^{6,7}

Humane placentaire trofoblastcellen produceren miRNA's tijdens de zwangerschap. Recent hebben

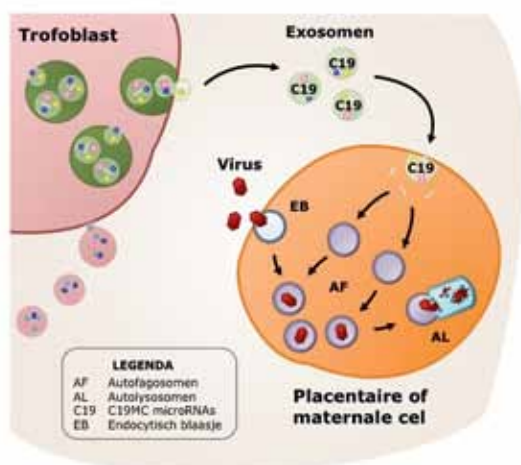
wij en andere onderzoeksgroepen laten zien dat het merendeel van de trofoblastaire miRNA's afkomstig is van een primaatspecifiek miRNA-gencluster op chromosoom 19, het chromosoom-19-miRNA-cluster (C19MC). Dit C19MC-cluster is het grootste humane miRNA-gencluster en herbergt 46 miRNA-genen. De C19MC-miRNA's komen vrijwel exclusief in de placenta tot expressie, hoewel specifieke C19MC-miRNA's zijn gedetecteerd in de testis, embryonale stamcellen en specifieke tumoren.⁸⁻¹²

De biologische functie van placentaire miRNA's is nog grotendeels onopgehelderd. Op basis van gevonden associaties tussen expressie van placentaire miRNA's, waaronder C19MC-miRNA's, en diverse zwangerschapsaandoeningen, zoals pre-eclampsie en vroeggeboorte, wordt verondersteld dat (placenta-specifieke) miRNA's een belangrijke regulerende functie in de placenta vervullen.¹⁰⁻¹³

Extracellulaire miRNA's

Micro-RNA's reguleren niet uitsluitend biologische functie in de cel van origine, maar worden ook afgegeven in de circulatie en het extracellulaire compartiment (zoals moedermelk en urine). Deze extracellulaire miRNA's kunnen na opname in naburige of verderaf gelegen doelcellen aldaar de genexpressie en biologische functie moduleren. De functie van extracellulaire circulerende miRNA's is afhankelijk van de individuele miRNA's en hun specifieke doelcellen.¹⁴⁻¹⁶

Extracellulaire miRNA's kunnen op verschillende wijze verpakt worden met behoud van stabiliteit in de circulatie, namelijk in met lipiden omgeven blaasjes of in een complex met specifieke eiwitten of lipoproteïnen (figuur 2). Trofoblastcellen scheiden verschillende miRNA-bevattende blaasjes af, waaron-



Figuur 3. Een schematische voorstelling van exosoomgediëerde overdracht van trofoblast-specifieke C19MC-micro-RNA's op ontvangende placentaire en/of maternale cellen en de inductie van virale resistentie. Aangepast met toestemming.⁵

der microblaasjes, apoptotische lichamen en exosomen. Deze verschillende blaasjes zijn van elkaar te onderscheiden door hun grootte, maar ook door hun eiwitsamenstelling, dichtheid en biogenese. Zo zijn microblaasjes en apoptotische lichamen karakteristiek groter (100-1000 nm in diameter) dan exosomen (gemiddeld 100 nm in diameter). Ook de biogenese van exosomen verschilt op belangrijke wijze van die van microblaasjes en apoptotische lichamen. Microblaasjes en apoptotische lichamen worden direct afgescheiden van het plasmamembraan, waardoor de inhoud van deze blaasjes bestaat uit onder de membraan gelegen materiaal. Daarentegen ondergaan exosomen meerdere gereguleerde intracellulaire maturatiestappen, wat leidt tot selectie van specifieke lading voorafgaand aan afgifte aan de extracellulaire omgeving (figuur 2).¹⁴⁻¹⁶

Circulerende miRNA's zijn tijdens zwangerschap gedetecteerd, met relatief hoge spiegels van specifieke C19MC-miRNA's. Kort na de geboorte treedt een snelle daling van miRNA-spiegels op, wat in de richting wijst van een placentaire danwel foetale origine. Een subset van deze extracellulaire miRNA's, waaronder C19MC-miRNA's, komt zelfs vrijwel exclusief tot expressie in de zwangerschap. De bruikbaarheid van miRNA's als biomarkers voor zwangerschapsgerelateerde aandoeningen zoals foetale groeivertraging en pre-eclampsie wordt momenteel intensief bestudeerd.^{10-12,16,17}

Wij en anderen hebben laten zien dat door trofoblast uitgescheiden exosomen miRNA's bevatten. Het merendeel van deze exosomale miRNA's bestaat uit trofoblast-specifieke C19MC-miRNA's, met een miRNA-profiel vergelijkbaar met die in trofoblastcellen van origine.^{10,11,17}

Exosoomgediëerd transport van placentaspecifieke effector C19MC-micro-RNA's reguleert virale afweer

Recent hebben wij duidelijk bewijs voor de biologische functie van C19MC-miRNA's geleverd en een nieuw mechanisme beschreven waarmee placentaire trofoblastcellen de foetus beschermen tegen virale infectie (figuur 3).⁵

Onze eerste observaties waren dat primaire humane trofoblastcellen, in vergelijking met diverse niet-placentaire cellijnen en primaire cellen, resistent zijn voor infectie door een scala aan virussen, zowel RNA-virussen (waaronder coxsackievirus-B3, poliovirus en vesiculair stomatitisvirus) en DNA-virussen (waaronder vacciniavirus, herpes simplexvirus en cytomegalovirus).

Opvallend was de bevinding dat primaire humane trofoblastcellen, naast hun eigen intrinsieke virale resistentie, een antivirale component uitscheiden die virale resistentie overdraagt op ontvangende placentaire en niet-placentaire cellen (waaronder humane uteriene microvasculaire endotheelcellen en placentaire fibroblasten). Wij identificeerden door trofoblast uitgescheiden exosomen als oorzakelijk component voor de overdracht van virale resistentie op ontvangende cellen. Verminderde virale replicatie werd geobserveerd in ontvangende cellen na blootstelling aan exosomenbevattend trofoblastkweekmedium en geïsoleerde trofoblastexosomen, maar niet na blootstelling aan kweekmedium verarmd aan exosomen. Hiernaast waren exosomen afkomstig van diverse niet-trofoblastaire celtypen niet in staat om virale resistentie in ontvangende cellen te induceren. Gezien de bekende functies van exosomale miRNA's bij intercellulaire communicatie^{14,15} en onze eerdere bevindingen dat trofoblastaire exosomen verrijkt zijn voor C19MC-miRNA's¹⁰, richtten we onze studies op de rol van C19MC-miRNA's bij overdracht van virale immuniteit. Ectopische expressie van C19MC-miRNA's in niet-placentaire celtypen leidde tot inductie van virale resistentie in deze niet-placentaire cellen, zowel bij ectopische expressie van het gehele C19MC-genomische fragment (via een bacterieel artificieel chromosoom) als van individuele C19MC-miRNA's (via miRNA-mimics, waaronder miR517-3p, miR-512-3p, miR-516-5p).

Het mechanisme waarmee trofoblastkweekmedium, exosomen en C19MC-miRNA's virale resistentie overdragen op ontvangende cellen is niet geheel duidelijk, maar autofagie lijkt een belangrijke rol te spelen. Dit evolutionair geconserveerde proces kan gebruik maken van de lysosomale route om intracellulaire microbiële indringers af te breken en daarmee infectie te onderdrukken. Onze data laten zien dat zowel trofoblastkweekmedium, trofoblastexosomen als C19MC-miRNA's autofagie induceren in ontvangende niet-placentaire cellen (bijvoorbeeld een toename van het aantal autofagosomen). Niet verrassend was

het dat primaire humane trofoblastcellen, welke endogeen C19MC-miRNA's tot expressie brengen, een relatief hoog niveau van basale autofagie vertonen. Belangrijk was onze bevinding dat zowel farmacologische (via 3-methyladenine) als siRNA-gemedieerde (via beclin-1) inhibitie van autofagie in ontvangende cellen overdracht van virale resistentie elimineerde, wat duidelijk maakt dat inductie van autofagie vereist is voor overdracht van virale resistentie.

Onze bevindingen hebben een ongekende paracriene en/of systemische functie van placentaire trofoblastcellen opgehelderd. Via exosoomgemedieerde overdracht van een unieke set van placenta-specifieke C19MC-effector-miRNA's communiceren trofoblastcellen direct met placentaire of maternale doelcellen en reguleren zodanig immuniteit tegen virale infectie (figuur 3).

Conclusies

Micro-RNA's worden uitgescheiden door cellen en kunnen na opname in nabije of verderaf gelegen cellen aldaar genexpressie en biologische functie moduleren. Hierdoor vervullen extracellulaire miRNA's een niet-hormonale vorm van intercellulaire communicatie bij diverse biologische processen. Alhoewel extracellulaire miRNA's afkomstig uit de placenta overvloedig aanwezig zijn in de zwangerschap, is hun biologische functie nog grotendeels onbekend. In onze studies hebben wij voor het eerst een functie van extracellulaire trofoblast-specifieke C19MC-miRNA's bij intercellulaire communicatie in de zwangerschap beschreven, namelijk paracriene danwel systemische inductie van virale resistentie in ontvangende placentaire en/of maternale cellen.

Exosoomgemedieerde overdracht van C19MC-miRNA's bevordert autofagie in ontvangende cellen, een mechanisme dat cellulaire overleving kan stimuleren. Hoewel het moleculaire mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze inductie van autofagie nog onbekend is, lijkt het waarschijnlijk dat C19MC-miRNA's cellulaire afweermechanismen zoals autofagie stimuleren in tegenstelling tot beïnvloeding van specifieke virale RNA's. De evolutionaire binnenkomst van C19MC-miRNA's in het primate genoom suggereert een late adaptatie van de foetus aan virale infecties en is uniek voor de zwangerschap. De doelcellen voor extracellulaire C19MC-miRNA's moeten nog worden geïdentificeerd, en kunnen placentaire cellen (zoals fibroblasten en Hofbauerzellen), maternale organen, en het hematogene systeem van de moeder betreffen. We kunnen niet uitsluiten dat placentaire C19MC's zich ook richten op foetale cellen, hoewel een mechanisme voor het vervoer van exosomen of miRNA's via de villuze basaalmembraan, foetale endotheelcellen en in de foetale circulatie nog moet worden vastgesteld.

Het door ons geïdentificeerde mechanisme kan een krachtige evolutionaire adaptatie vormen om de foe-

tus te beschermen tegen virale indringers. Toekomstig onderzoek zal uit moeten wijzen of C19MC-miRNA's nog andere biologische functies uitoefenen, als ook de bruikbaarheid van extracellulaire miRNA's als biomarkers bij zwangerschapscomplicaties.

Referenties

- Maltepe, E., A.I. Bakardjiev & S.J. Fisher, *The Placenta: transcriptional, epigenetic and physiological integration during development*. J Clin Invest 2010;120(4):1016-25.
- Rossant, J. & J.C. Cross, *Placental development: lessons from mouse mutants*. Nat Rev Genet 2001;2(7):538-48.
- Ornoy, A. & A. Tenenbaum, *Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses*. Reprod Toxicol 2006;21(4):446-457.
- Cunningham, F.G., K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.C. Hauth, D.J. Rouse et al. *Williams Obstetrics, 23rd edition*. Chapter 58: Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill, 2010.
- Donker, R.B., E. Delorme-Axford, J.F. Mouillet, T. Chu, A. Bayer et al. *Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells*. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(29):12048-53.
- Tenoever, B.R., *RNA viruses and the host microRNA machinery*. Nat Rev Microbiol 2013;11:169-180.
- Xiao, C., & K. Rajewsky, *MicroRNA control in the immune system: basic principles*. Cell 136:26-36.
- Noguer-Dance, M., S. Abu-Amero, M. Al-Khtib, A. Lefevre, P. Coullin et al. *The primate-specific microRNA gene cluster C19MC is imprinted in the placenta*. Hum Mol Genet 2010;19(18):3566-82.
- Donker, R.B., J.F. Mouillet, D.M. Nelson & Y. Sadovskiy, *The expression of Argonaute2 and related microRNA biogenesis proteins in normal and hypoxic trophoblasts*. Mol Hum Reprod 2007;13(4):273-9.
- Donker, R.B., J.F. Mouillet, T. Chu, C.A. Hubel, D.B. Stolz et al. *The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes*. Mol Hum Reprod 2012;18:417-424.
- Luo, S.S., O. Ishibashi, G. Ishikawa, A. Katayama, T. Mishima et al. *Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes*. Biol Reprod 2009;81:717-29.
- Morales-Prieto, D.M., S. Ospina-Prieto, W. Chaiwangyen, M. Schoenleben & U.R. Markert, *Pregnancy-associated miRNA-clusters*. J Reprod Immunol 2013;97:51-61.
- Buckberry, S., T. Bianco-Miotto & C.T. Roberts, *Imprinted and X-linked non-coding RNAs as potential regulators of human placental function*. Epigenetics 2013;9(1):Epub ahead of print.
- Valadi, H., K. Ekstrom, A. Bossios, M. Sjostrand, J.J. Lee et al. *Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells*. Nat Cell Biol 2007;9:654-659.
- Chen, X., H. Liang, J. Zhang, K. Zen & C.Y. Zhang, *Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication*. Trends Cell Biol 2012;22:125-32.
- Ouyang, Y., J.F. Mouillet, C.B. Coyne, Y. Sadovskiy, *Review: Placenta-specific microRNAs in exosomes - Good things come in nano-packages*. Placenta 2013;S0143-4004(13)00795-9:Epub ahead of print.
- Mouillet, J.F., T. Chu, C.A. Hubel, D.M. Nelson, W.T. Parks et al. *The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction*. Placenta 2010;31:781-4.

Samenvatting

Placentaire trofoblastcellen vormen het scheidingsvlak tussen de foetale en maternale omgeving en gaan verspreiding van virussen van moeder op kind tegen. Recent hebben wij een nieuw mechanisme ontdekt waarmee trofoblastcellen communiceren met placentaire of maternale cellen om virale afweer te reguleren. Unieke trofoblast-specifieke RNA-moleculen, C19MC-micro-RNA's, worden door de placenta uitgescheiden en moduleren cellulaire afweermechanismen in ontvangende cellen. Dit mechanisme kan een krachtige evolutionaire adaptatie zijn om de foetus te beschermen tegen virale indringers.

Trefwoorden

Placenta, trofoblast, micro-RNA, C19MC, exosoom, virale infectie

Summary

Placental trophoblasts form the interface between the fetal and maternal environments, and reduce materno-fetal spread of viruses. We have recently discovered a new mechanism by which trophoblasts interact with placental or maternal target cells to regulate viral immunity. Unique trophoblast-specific RNA molecules, C19MC microRNAs, are released by the placenta and modulate cellular defense mechanisms in target cells. This mechanism may be a powerful evolutionary adaptation to protect the fetus against viral invaders.

Keywords

Placenta, trophoblast, microRNA, C19MC, exosome, viral infection

Auteurs

Dr. R.B. Donker *AIOS Obstetrie en Gynaecologie (Isala Zwolle, UMC Groningen); Postdoctoral Research Fellow (Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh, PA, USA)*

Dr. J.F. Mouillet *Assistant Professor (Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh, PA, USA)*

Dr. C.B. Coyne *Associate Professor (Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Pittsburgh, PA, USA)*

Prof. Y. Sadovsky *Director (Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh, PA, USA)*

Contact

Dr. R.B. Donker *AIOS Obstetrie en Gynaecologie, Isala Zwolle, UMC Groningen; Postdoctoral Research Fellow, Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh*

Postbus 10400, 8000 GK Zwolle

e r.b.donker@isala.nl

t 038-4245000

Belangenverstrengeling

De publicatie van de auteurs in Proc Natl Acad Sci USA, 2013 5 is geselecteerd als F1000 *prime* publicatie en is bekroond met de Cozzarelli Prize.

Coyne en Sadovsky zijn genoemd als uitvinders op een lopende patentaanvraag die het gebruik van C19MC-micro-RNA's als therapeutica beschrijft.

Donker werd ondersteund door een Postdoctoral Research Fellowship van het Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh, PA, USA. Het onderzoeksproject werd gefinancierd door subsidies van de National Institutes of Health (NIH): R01-HD065893 (YS), R21-HD071707 (YS), R01-AI081759 (Coyne), R01-HD075665 (Sadovsky en Coyne). Hiernaast werd het project gefinancierd door het Pennsylvania Department of Health Research Formula Funds (Mouillet). Coyne is een ontvanger van de Burroughs Wellcome Investigators in the Pathogenesis of Infectious Disease Award.

Beschermers tegen virale infectie in de zwangerschap

Redactioneel commentaar op 'Placentaire micro-RNA's'

dr. Sam Schoenmakers

Een zwangerschap vereist een significante aanpassing van het maternale immuunsysteem: aan de ene kant moet de semillogene foetus getolereerd worden om te voorkomen dat de zwangerschap wordt afgestoten terwijl aan de andere kant de kwaliteit van het immuunsysteem hoog genoeg moet blijven om te zorgen dat de moeder niet vatbaar wordt voor infecties. De placenta vervult een centrale rol in deze aanpassing van het maternale immuunsysteem en in de bescherming van de zich ontwikkelende foetus. In de afgelopen decennia is in toenemende mate duidelijk geworden dat de placenta op het gebied van immunogene bescherming een grotere rol speelt tijdens de zwangerschap dan slechts een passieve fysieke barrière tussen moeder en foetus. In bovenstaand artikel wordt beschreven hoe via verschillende elegante *in vitro* onderzoeksstappen is aangetoond dat placenta-specifieke micro-RNA's (miRNA's) afkomstig van het chromosoom 19-micro-RNA-cluster (C19MC) tot expressie komen in trofoblastcellen en dat zij lijken te beschikken over antivirale eigenschappen. Na expressie worden deze miRNA's intracellulair specifiek verpakt in exosomen, waarna zij worden uitgescheiden in de maternale circulatie. In maternale doelwitcellen lijkt dit uiteindelijk te leiden tot een overdracht van deze virale resistentie door intracellulair het beschermingsmechanisme van autofagie (een soort intern opruimechanisme) te induceren en te up-reguleren. Deze bevindingen zijn interessant op meerdere vlakken. Ten eerste, de voornaamste tot nu bekende functie van micro-RNA's is beperkt tot het zogeheten *silencing* van doelwit-mRNA, ofwel het voorkomen dat mRNA wordt afgelezen en omgezet in tRNA, middels degradatie of inhibitie. De resultaten in dit artikel lijken aan te tonen dat miRNA's hiernaast ook over de mogelijkheid beschikken om bepaalde eigenschappen over te kunnen dragen op niet alleen andere cellen maar ook op de cellen van een ander individu. De evolutionaire invloed en rol van miRNA's zou hiermee in een compleet andere daglicht komen te staan en behoeft dan ook verder onderzoek. Echter, het verhaal is nog niet compleet. Alhoewel de beschreven experimenten mooie resul-

taten laten zien, is het uiteindelijke mechanisme van overdracht van de in placentaire exosomen verpakte miRNA's naar de maternale doelwitcellen onbekend. Daarnaast is nog onduidelijk hoe en of dit proces daadwerkelijk *in vivo* plaatsvindt. Ten tweede, lijkt de beschermende rol van de placenta verder te reiken dan bekend. Naast een passieve en actieve barrièrefunctie om de transmissie tussen de maternale circulatie en de foetus te voorkomen, lijkt door bovenvermelde onderzoeksresultaten een aantal van de antivirale placentaire eigenschappen tenminste tijdelijk overdraagbaar op de moeder. Bescherming en behoud van de foetus in zijn eigen uteriene omgeving is een bekende eigenschap van de placenta, echter als blijkt dat de placenta daarnaast ook bescherming en behoud van de moeder zelf promoot, ondersteunt en beïnvloedt met als doel de zwangerschap te beschermen zou dit een niet onbelangrijke uitbreiding van zijn functie betekenen. Op dit moment is echter nog niet bekend welke maternale cellen door dit proces beïnvloed zouden kunnen worden en tegen welke pathogenen deze miRNA's gericht zouden zijn. Toekomstig onderzoek naar deze nieuwe vermeende functie zou meer inzicht kunnen geven in de mechanismen achter het ontstaan van maternale zwangerschapscomplicaties, zoals verhoogde of verminderde vatbaarheid voor (virale) infecties, pre-eclampsie, groeivertraging en vroeggeboorte. Desalniettemin, met deze onderzoeksresultaten in het achterhoofd zouden we meer stil mogen staan bij al de (mogelijke) verschillende functies van de placenta wanneer we deze postpartum achteloos weggooien in de vuilnisbak.

Case report 1

Kleihauer-Betketest, verre van ideaal!

drs. L.M.J. Frielink* ANIOS gynaecologie, MUMC, nu ANIOS gynaecologie Atrium MC, Heerlen

dr. ir. L. Prinzen* klinisch chemicus i.o., MUMC, nu klinisch chemicus St Franciscus Gasthuis, Rotterdam

dr. ir. Y.M.C. Henskens klinisch-chemicus, MUMC, Maastricht

dr. R.C.R.M. Vossen klinisch-chemicus, Orbis Medisch Centrum, Sittard

dr. A.B.C. Coumans gynaecoloog-perinatoloog, MUMC, Maastricht

*) deze auteurs leverden een gelijke bijdrage

Bij een stomp buiktrauma in de zwangerschap bestaat er risico op foetomaternale hemorrhagie. De Kleihauer-Betketest kan helpen in de diagnostiek naar foetomaternale transfusie en de omvangrijkheid hiervan. Onderstaande casus illustreren echter de beperkingen van de Kleihauer-Betketest.

Casus 1

Een 35-jarige gravida 2, para 1, meldde zich bij een amenorroeduur van 25 weken na betrokkenheid bij een kop-staartbotsing met een snelheid van 30 km/u. Er was geen airbag uitgeklapt; wel was de gordel om haar buik strak aangetrokken. Patiënte had geen letsel en gaf geen klachten aan. Zij voelde korte tijd verminderde foetale bewegingen, dit trok spontaan weer bij. Er was geen sprake van vaginaal bloed- of vruchtwaterverlies. Het abdomen was soepel bij palpatie. Patiënte had een rhesus-D-positieve bloedgroep. In het ziekenhuis waar zij zich in eerste instantie meldde, toonde langdurige CTG-registratie geen afwijkingen. Er werd een Kleihauer-Betketest (KBT) afgenomen, die positief was met 5‰ foetale erythrocyten. Dit is omgerekend ongeveer 25 mL foetaal bloedverlies, uitgaande van een maternale circulatie van 5 L. Vanwege deze positieve uitslag werd zij verwezen naar ons ziekenhuis. Herhaling van het CTG toonde weer een goede foetale conditie. Echografisch werd een normaal biofysisch profiel gezien met een zeer beweeglijke foetus.

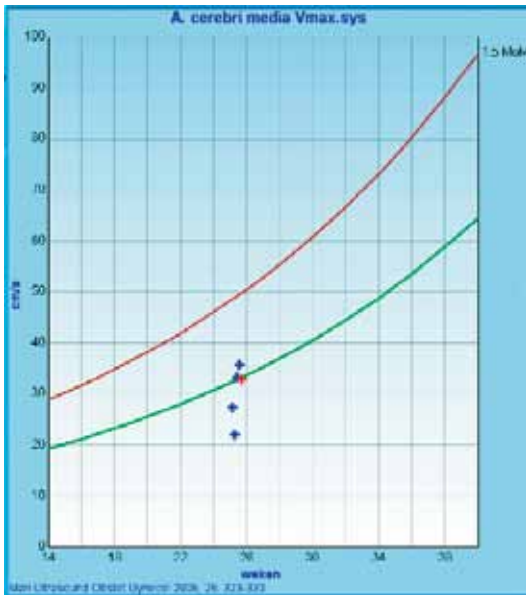
Wegens de positieve KBT was er echter een verdenking op een foetomaternale transfusie (FMT). Beeldvormende diagnostiek naar foetale anemie kan worden gedaan middels echografische meting van de pieksnelheid van de arteria cerebri media (PSV-MCA). In geval van anemie neemt de viscositeit van het bloed af en de stroomsnelheid van het bloed naar de hersenen toe.¹ Mari et al. ontwikkelden een diagram met referentiewaarden voor de PSV-MCA per amenorroeduur. Een waarde onder 1,5 *multiples of the median* (MoM) wordt als normaal beschouwd.² Oorspronkelijk werd deze test gebruikt om chronische anemie bij onder andere Rhesus-D-alloimmunisatie

vast te stellen, maar er zijn ook enkele casus met acute anemie beschreven waarbij er sprake is van een verhoogde PSV-MCA.³⁻⁵

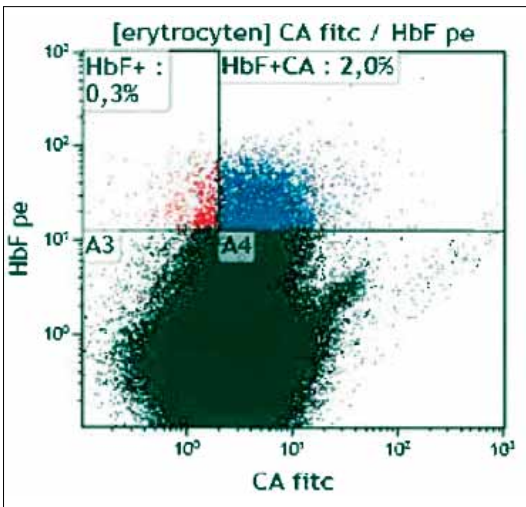
Deze meting van de PSV-MCA werd een dag na het trauma gemeten, die een normale waarde (<1,5 MoM) liet zien volgens de curve van Mari et al.² De foetus liet bij herhaling van de echo weer normale foetale bewegingen zien. Er was geen sprake van hydrops foetalis. Een nieuwe KBT gaf een uitslag van 8‰, omgerekend ongeveer 40 mL foetaal bloed. Gezien de verslechterde KBT en een reële kans op vroegtijdige beëindiging van de zwangerschap, werd gestart met corticosteroiden.

De discrepantie tussen de positieve uitslag van de KBT enerzijds en de normale CTG's en normale metingen van de PSV-MCA anderzijds, was reden tot nadere diagnostiek en overleg. Er werd advies ingewonnen bij een expertisecentrum ten aanzien van het verdere beleid, waarbij werd besloten de PSV-MCA verder te vervolgen. Tegelijkertijd werd een bloedmonster verstuurd naar het laboratorium van een naburige kliniek om een eventuele vals-positieve KBT uit te sluiten middels de flowcytometrische *fetal cell count test* (FCC). De KBT kleurt namelijk specifiek HbF in erythrocyten aan, dat voornamelijk bij foetussen en neonaten tot expressie komt. Echter, in sommige gevallen komt HbF ook voor bij volwassenen. Deze flowcytometrische methode kan onderscheid maken tussen matернаal en foetaal HbF. De uitslag liet inderdaad een verhoogd matернаal HbF zien (20‰, zie figuur 1), en nauwelijks foetaal HbF. De eerdere KBT's bleken dus valspositief en de verdenking op een FMT was hiermee van de baan. De zorg voor deze patiënte werd overgenomen door de verwijzer uit de tweede lijn. Patiënte is uiteindelijk à terme bevallen van een gezonde dochter.

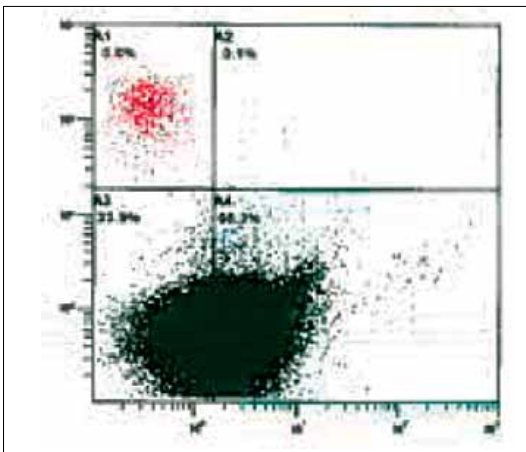
Twee maanden post partum werd nader genetisch onderzoek gedaan naar de oorzaak van het verhoogd matернаal HbF. Hieruit kwam een homozygoot-Xmnl-polymorfisme in de promotor van de G-gammaketen van het hemoglobine. Deze aandoening is geassocieerd met verhoogde productie van G-gammaketens



Figuur 1. Pieksnelheden van arteria cerebri media volgens curve door Mari et al², horende bij casus 1. Bovenste lijn: 1,5 MoM. Onderste lijn: mediaan. Normalwaarden <1,5 MoM.



Figuur 2. FCC van casus 1. Op x-as staat CA, op y-as HbF.



Figuur 3. Controle FCC, volwassen bloed gespiked met navelstreng bloed (foetaal HbF).

en een verhoogd HbF.⁶ Er is beschreven dat het verhoogde HbF ten gevolge van dit polymorfisme na de zwangerschap weer daalt tot normale waarden.⁷

Casus 2

Een 25-jarige gravida 2, para 0, werd bij een amenorroe duur van 34 weken en één dag gezien na een stomp buiktrauma. Bij een ruzie was zij enkele malen gericht in haar buik getrapt. Zij voelde normale kindsbewegingen en er was geen sprake van vaginaal bloedverlies. Een langdurig CTG toonde een normale foetale conditie. Bij echografie was er een normaal biofysisch profiel en een normaal aanliggende placenta. Wegens de kans op foetomaternale transfusie werd een KBT ingezet, die positief bleek te zijn met 1‰. Gezien de goede conditie van zowel moeder als foetus, werd patiënte vervolgd met dagelijkse CTG-controles, die normaal bleven. Er werd een meting gedaan van de PSV-MCA, die een normale waarde liet zien (16,8 cm/s). De FCC werd ingezet op het maternale bloedmonster om een vals-positieve KBT op basis van maternaal HbF uit te sluiten. Dezelfde middag werd de uitslag van het flowcytometrisch onderzoek bekend, waarbij inderdaad sprake bleek te zijn van 0,4% maternaal HbF en geen foetaal HbF. Er was dus weer sprake van een valspositieve KBT.

Achtergrond

Van oudsher wordt de KBT gebruikt om foetale erythrocyten in de maternale circulatie weer te geven. In principe is de KBT bedoeld voor het vaststellen van de benodigde extra anti-D-profylaxe bij Rhesus-D-negatieve moeders, na een ingreep of doorgemaakt trauma. Echter, in de praktijk wordt deze test ook gebruikt om de ernst van de anemie bij de foetus in te kunnen schatten. De KBT is een goedkope en relatief simpele laboratoriumtest. De test berust op het principe van zure elutie waarbij de mate van kleuring van de erythrocyten afhangt van het percentage HbF.⁸ Foetale erythrocyten bevatten tijdens de geboorte een hoog percentage (70-80%) HbF. Binnen de eerste twee levensjaren neemt de hoeveelheid HbF af tot 'volwassen' waarden.⁹ Veruit de meeste volwassenen hebben voornamelijk HbA (96-98%), weinig HbA₂ (1,5-3,2%), en nauwelijks HbF (<1%) in hun erythrocyten. Foetale cellen krijgen in de KBT een donkerroze kleur, terwijl volwassen cellen als kleurloos (ghosts) worden waargenomen. Foetale erythrocyten vallen normaliter dus duidelijk op tussen maternale erythrocyten. Microscopisch wordt dan het aantal HbF-bevattende cellen (F-cellen) per 1000 erythrocyten geteld. De interpretatie van de KBT wordt echter lastiger wanneer maternale erythrocyten een verhoogde HbF-concentratie bevatten.⁸ Het HbF-percentage bij volwassenen kan in uitzonderlijke gevallen zelfs oplopen tot 100%.^{10,11,12}

Verhoogde concentraties HbF bij volwassenen zijn beschreven in patiënten met een hemoglobinopathie

zoals bijvoorbeeld β -thalassemie.^{9,10,13,14} Bij patiënten met een $\delta\beta$ -thalassemie is het HbF sterk verhoogd.^{9,10,12} Ook bij sikkelcelziekte en sikkelceltraït kan een verhoogde HbF-concentratie voorkomen.^{9,10} Daarnaast zijn er valspositieve KBT's beschreven bij mensen met *hereditary persistence of fetal hemoglobin* (HPFH),^{9,12,13,14,15} wat normaliter niet tot klachten leidt en dus bij niet-zieke personen kan voorkomen. Een verhoogd HbF is tevens geassocieerd met het in casus 1 beschreven XmnI-polymorfisme.⁷ Het XmnI-polymorfisme komt echter ook voor bij, onder andere, β -thalassemie en sikkelcelziekte.^{16,17} Er zijn dus ook combinaties van aandoeningen mogelijk, die aanleiding kunnen geven tot zeer hoge HbF-concentraties.¹² Tevens kunnen patiënten die worden behandeld met hydroxyurea een verhoogd HbF hebben.¹⁸ Recent is ontdekt dat een bepaald functioneel element in het β -globinegen verantwoordelijk is voor het *silencen* van HbF-expressie bij volwassenen. Wanneer dit functionele element afwezig is, zal HbF tot expressie blijven komen.¹² Het is onduidelijk hoe vaak een verhoogd HbF voorkomt bij volwassenen. Mogelijk wordt dit aantal onderschat omdat mensen met HPFH niet ziek zijn, en dus ook niet routinematig onderzocht worden op het vóórkomen van HbF.

Fysiologisch verhoogd HbF is aanwezig bij foetussen en neonaten. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat ook zwangere vrouwen (zonder trauma of ingrepen in de recente voorgeschiedenis) een iets verhoogd HbF kunnen hebben.^{9,19,20} Aan de ene kant komt dit door een lichte toename van maternaal HbF.^{20,21} Dit betreft echter een geringe toename in het percentage HbF, dat verspreid voorkomt in (bijna) alle maternale erythrocyten. Deze zullen dus hooguit zwak aankleuren in de KBT. Aan de andere kant kan er een licht verhoogd HbF voorkomen door het 'lekken' van foetale erythrocyten over de placenta, wat in de meeste zwangerschappen in geringe mate voorkomt. Dit HbF is dan geconcentreerd aanwezig in de foetale erythrocyten en deze zullen sterk aankleuren in de KBT. De interpretatie van de KBT wordt dus lastig wanneer de waargenomen F-cellen zowel foetaal als maternaal kunnen zijn.

Inherent aan een microscopische telling, zoals de KBT, is dat de analytische variatie relatief groot is. Afhankelijk van de analist of het moment van analyse kan bij eenzelfde preparaat een uitslag gerapporteerd worden die varieert van, bijvoorbeeld, 5-10%. Een verandering van 5% naar 8% hoeft dus zeker niet te zeggen dat er meer foetaal bloed in de maternale circulatie aanwezig is. Onafhankelijk van de meetmethode kan de KBT valsnegatief zijn, indien er sprake is van ABO-bloedgroepincompatibiliteit tussen moeder en kind (bijvoorbeeld moeder O en kind A), omdat de A-cellen van het kind waarschijnlijk direct door IgM-anti-A van de moeder worden gelyseerd zodra deze in de maternale circulatie komen.

We nemen dan geen F-cellen waar in de KBT (of een andere test) terwijl er wel degelijk sprake kan zijn van een FMT. Daarnaast is de specificiteit van de KBT slecht doordat valspositieve uitslagen mogelijk zijn wanneer er sprake is van maternaal HbF, zoals deze casus illustreert.⁸

Bij het schatten van de hoeveelheid foetaal bloed moet altijd rekening gehouden worden met het totale bloedvolume van de foetus, dat uiteraard afhankelijk is van de zwangerschapsduur. In onze casus was het geschatte bloedverlies tot 40 mL, bij een foetus van 25 weken. Volgens Nicolaidis et al.²² heeft een foetus van 25 weken een geschat totaal bloedvolume van ongeveer 70 mL, dit zou dus betekenen dat meer dan de helft foetomaternaal getransfundeerd zou zijn. Aangezien CTG en de metingen van de PSV-MCA geen aanwijzingen gaven voor foetale nood lijkt deze hoeveelheid niet waarschijnlijk.

Tenslotte moet men zich realiseren dat, als er foetale cellen zijn aangetoond in de maternale circulatie, de FMT zowel chronisch als acuut kan zijn. Erythrocyten circuleren gewoonlijk immers gemiddeld drie maanden (tenzij er sprake is van ABO-incompatibiliteit of andere oorzaken van hemolyse).

De nieuwe flowcytometrische test kan uitkomst bieden bij een aantal van bovenstaande valkuilen. De *fetal cell count* zoals hier toegepast, kan namelijk onderscheid maken tussen maternale en foetale F-cellen op basis van een erythrocytair enzym dat alleen aanwezig is in volwassen cellen, namelijk carbonic anhydrase (CA). Zoals in figuur 1 te zien is, kunnen de gemeten erythrocyten in vier categorieën ingedeeld worden: (1) negatief voor HbF en CA, (2) negatief voor HbF en positief voor CA (normale maternale cellen), (3) positief voor HbF en negatief voor CA (foetale cellen), (4) positief voor zowel HbF als CA (maternale F-cellen). Bovendien worden er in deze test veel meer cellen geteld waardoor de sensitiviteit hoger is. Ook de analytische variatie is beduidend beter doordat het een geautomatiseerde test betreft. Echter, ABO-incompatibiliteit kan nog steeds tot valsnegatieve uitslagen leiden.

Met deze casus willen we illustreren dat men altijd voorzichtig moet zijn bij het interpreteren van KBT-uitslagen, want het kan tot onterechte opname en behandeling van de zwangere leiden. De voorspellende waarde van de KBT voor het wel of niet plaatsvinden van een FMT is betrekkelijk. Er zijn nieuwere en betrouwbaardere tests beschikbaar op basis van flowcytometrie die, zoals in onze casus, uitsluitel kunnen geven bij de verdenking van een valspositieve KBT.

Literatuur

1. Fan, F.C., R.Y. Chen, G.B. Schuessler et al. *Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog*. Am J Physiol. 1980;238(4): H545-522.
2. Mari, G., *Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(4):323-330.
3. Baschat, A.A., C.R. Harman, L.S. Alger et al. *Fetal coronary and cerebral blood flow in acute fetomaternal hemorrhage*. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;12(2):128-131.
4. Sueters, M., B. Arabin & D. Oepkes, *Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage*. Ultrasound Obstet Gyn. 2003;22(2): 186-189.
5. Wong, G. & D. Levine, *Increased systolic peak velocity in fetal middle cerebral artery blood flow shown by Doppler sonography in acute fetomaternal hemorrhage*. J Ultrasound Med. 2005;24(2):243-246.
6. Gilman, J.G. & T.H. Huisman, *DNA sequence variation associated with elevated fetal G gamma globin production*. Blood. 1985;66(4):783-787.
7. Lolis, D., I. Georgiou, P. Loizou & G. Makrydimas, *High HbF in pregnancy is associated with the Xmn I polymorphism at the -158bp of the G gamma-globin gene*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;60(2):153-156.
8. Chambers, E., L. Davies, S. Evans et al. *Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal hemorrhage*. Transfusion Medicine. 2012;22(3):199-204.
9. Mosca, A., R. Paleari, D. Leone et al. *The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies*. Clin Biochem. 2009;42(18):1797-1801.
10. Murji, A., M.L. Sobel, L. Hasan et al. *Pregnancy outcomes in women with elevated levels of fetal hemoglobin*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012;25(2):125-129.
11. Manca, L. & B. Masala. *Disorders of the synthesis of human fetal hemoglobin*. IUBMB Life. 2008;60(2):94-111.
12. Sankaran, V.G., J. Xu, R. Byron et al. *A Functional Element Necessary for Fetal Hemoglobin Silencing*. New England Journal of Medicine. 2011;365(9):807-814.
13. Kush, M.L., M.V. Muench, C.R. Harman et al. *Persistent fetal hemoglobin in maternal circulation complicating the diagnosis of fetomaternal hemorrhage*. Obstet Gynecol. 2005;105(4):872-874.
14. Ramesh, L. & T. Onon, *Role of flow cytometry in mothers with hereditary persistence of fetal haemoglobin*. Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010;30(6):630-631.
15. Leers, M.P., H.M. Pelikan, R.H. Salemans, et al. *Discriminating fetomaternal hemorrhage from maternal HbF-containing erythrocytes by dual-parameter flow cytometry*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;134(1):127-129.
16. Ngo, D.A., B. Aygun, I. Akinsheye et al. *Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin*. Br J Haematol. 2012;156(2):259-264.
17. Nguyen, T.K., P. Joly, C. Bardel, et al. *The XmnI (G)gamma polymorphism influences hemoglobin F synthesis contrary to BCL11A and HBS1L-MYB SNPs in a cohort of 57 beta-thalassemia intermedia patients*. Blood Cells Mol Dis. 2010;45(2):124-127.
18. Stephens, A.D., M. Angastiniotis, E. Baysal et al. *ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin F*. International Journal of Laboratory Hematology. 2012;34(1):14-20.
19. de Wit, H., K.C. Nabbe, J.A. Kooren et al. *Reference values of fetal erythrocytes in maternal blood during pregnancy established using flow cytometry*. Am J Clin Pathol. 2011;136(4):631-636.
20. Popat, N., W.G. Wood, D.J. Weatherall et al. *Pattern of maternal F-cell production during pregnancy*. Lancet. 1977;2(8034):377-379.
21. Pembrey, M.E., D.J. Weatherall & J.B. Clegg, *Maternal synthesis of haemoglobin F in pregnancy*. Lancet. 1973;1(7816):1350-1354.
22. Nicolaidis, K.H., W.H. Clewell & C.H. Rodeck, *Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis*. Am J Obstet Gynecol. 1987;157(1):50-53.
23. Porra, V., J. Bernaud, P. Gueret et al. *Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit*. Transfusion. 2007;47(7):1281-1289.

Samenvatting

De Kleihauer-Betketest (KBT) wordt in de kliniek gebruikt voor het aantonen van foetaal bloed in de maternale circulatie. Dit kan zowel toegepast worden bij het vermoeden op Rhesus-D-alloimmunisatie, als bij de verdenking op foetomaternale transfusie na, bijvoorbeeld, een stomp buiktrauma. De KBT kent echter een aantal beperkingen. In geval van een positieve KBT kan foetaal HbF niet worden onderscheiden van eventueel aanwezig maternaal HbF, waardoor een valspositieve uitslag grote klinische gevolgen kan hebben. Tevens kent de test een grote analytische variatie doordat het een handmatige test is. De nieuwere flowcytometrische methode kan uitkomst bieden.

Trefwoorden

Foetomaternale transfusie; Kleihauer-Betketest; Flowcytometrie; Maternaal HbF.

Summary

The Kleihauer Betke test (KBT) is commonly used to detect fetal hemoglobin in the maternal circulation. KBT can be used to diagnose Rhesus-D alloimmunisation and fetomaternal hemorrhage. However, KBT has some substantial limitations. In case of a positive KBT, fetal HbF can not be distinguished from maternal elevated levels of HbF. A false positive KBT can yield considerable impact in clinical practice. Besides, KBT has a wide analytic variety due to the manual procedure of analysis. Flow cytometric analysis is a newer method, which can provide solutions for the limited KBT.

Keywords

Fetomaternal hemorrhage; Kleihauer Betke test; Flow cytometry; Elevated HbF levels.

Correspondentie

Dr. A.B.C. Coumans
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e a.coumans@mumc.nl

Belangenverstrengelingen

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

Cholestase

Een leveraandoening in de zwangerschap met verschillende oorzaken

J. Bruls *semi-arts, afdeling gynaecologie & verloskunde*
 dr. W. Vreuls *patholoog*
 dr. J.M.J. Sporcken *gynaecoloog*
 allen Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen

Zwangerschapscholestase is een reversibele aandoening waarbij een verhoogde concentratie galzuren en jeuk centraal staan. De gevolgen voor moeder zijn minimaal, echter foetale complicaties zijn niet ongewoon. Met name vroeggeboorte, meconiumhoudend vruchtwater en intra-uteriene vruchtdood komen voor. Ondanks dat zwangerschapscholestase een bekende leveraandoening is in de zwangerschap, blijft de onderliggende pathologie onduidelijk. Aan de hand van twee recente casus wordt de relevante literatuur betreffende oorzakelijke factoren voor cholestase in de zwangerschap besproken en een korte terugkoppeling gemaakt naar beleid. Daarnaast wordt ingegaan op de invloed van verhoogde concentraties galzuren op de placenta.

Patiënte A, een gravida 2 para 1, kwam bij een amenorroeduur van 27 weken op de poli verloskunde met jeukklachten. Dit herkende patiënte van haar vorige zwangerschap waarbij ze forse cholestase had gehad. Ze werd toen ingeleid bij een amenorroeduur van 38 weken in verband met een verhoogde waarde van serumgalzuren. Wegens niet-vorderende uitdrijving werd er destijds een vacuümextractie gedaan. Er was geen sprake van meconiumhoudend vruchtwater. Postpartum kreeg patiënte een fluxus (2900cc). De galzuren bepaald in deze zwangerschap bleken wederom verhoogd: 75,6 $\mu\text{mol/l}$.

Daarbij waren de leverfunctiewaarden ook gestoord: ASAT 180 U/l, ALAT 287 U/l, LDH 236 U/l, gGT 39U/l, bilirubine 11 $\mu\text{mol/l}$.

Ze werd behandeld met Ursodeoxycholzuur (UDCA) driemaal daags 300 mg waarna de leverfuncties verbeterden. Ook de serumgalzuren daalden tot 12 $\mu\text{mol/l}$. Bij 37 weken amenorroeduur werd ze ingeleid. Er was geen sprake van meconiumhoudend vruchtwater. De partus verliep ongecompliceerd en een zoon werd geboren met een goede start.

Patiënte B, een primigravida van 34 weken werd opgenomen op de afdeling verloskunde in verband met koorts, gewrichtsklachten en leverfunctiestoornissen. De huisarts was enige dagen voor opname

gestart met Augmentin: 3 dd 625 mg, zonder een duidelijk focus.

Patiënte had een rash over het hele lichaam, armen uitgezonderd. Bij navraag bleek ze ook jeuk te hebben, met name onder de voetzolen. Ze had geen klachten die in de richting van een pre-eclampsie wezen. De tensies waren normaal.

De serumgalzuren bleken verhoogd: 143 $\mu\text{mol/l}$. Ook de overige laboratorium uitslagen vertoonden afwijkingen: CRP 88 mg/l, ASAT 106 U/l, ALAT 90 U/l, gGT 276 U/l, trombocyten $197 \times 10^9/l$ (later $329 \times 10^9/l$), LDH 348 U/l, bilirubine 48 $\mu\text{mol/l}$. De 24-uurs urine bevatte 580 mg eiwit (enkele dagen later 350 mg).

Er werd een echo van de bovenbuik en nieren gemaakt, daar werden geen relevante afwijkingen gezien. De serologie voor de virussen hepatitis A, B, C en E, Epstein-barr, cytomegalie, influenza, Q-koorts en Parvo was negatief, evenals de serologie ingezet voor streptokokken en antinucleaire antistoffen.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een infectie dan wel toxisch beeld als reactie op Augmentin. Met name de rash wees in de richting van Augmentintoxiciteit. Wegens de proteïnurie en de afwijkende waarde van de leverfunctie werd de mogelijkheid van een HELLP, ondanks normale tensies, overwogen. De verhoogde concentratie galzuren kon op zwangerschapscholestase wijzen.

Patiënte herstelde klinisch snel na het staken van de Augmentin en de labwaarden normaliseerden. De galzuren waren binnen enkele dagen weer gedaald tot 21 $\mu\text{mol/l}$.

Bespreking

In beide casus was er sprake van een verhoogde concentratie galzuren in het bloed. De oorzaak van hiervoor was echter heel verschillend. Patiënte A had zowel in haar vorige zwangerschap als in deze verhoogde galzuren door zwangerschapscholestase. Het herhalingsrisico is dan ook hoog (45-70%), wat wijst in een genetische oorzaak voor het krijgen van zwangerschapscholestase.¹

Bij patiënte B was de hoge concentratie galzuren waarschijnlijk te wijten aan het gebruik van een geneesmiddel. Het gebruik van Augmentin kan, net

Tabel 1. Leverziekten en zwangerschap

Zwangerschapsgerelateerde aandoeningen	Chronische leverziekten	Coïncidentie met zwangerschap
Preëclampsie, HELLP	Chronische hepatitis B, C	Virale hepatitis
Acute leververvetting	Auto-immunhepatitis	Galstenen
Intrahepatische cholestase	Primaire scleroserende cholangitis	Medicatie
Hyperemesis gravidarum	Cirrose	Sepsis

Overgenomen van NVOG Richtlijn Zwangerschapscholestase. Maart 2011

als enkele andere geneesmiddelen, cholestase induceren. Dit is het gevolg van de interactie van geneesmiddelen met transporteiwitten in de lever. Met name de transporteiwitten MRP2 en BSEP spelen hierbij een rol. Augmentin is één van deze geneesmiddelen, maar daarnaast kan onder andere Erythromycine, Nifedipine en Carbamazepine cholestase uitlokken.² Belangrijk is dit altijd te onderscheiden van de echte zwangerschapscholestase, na het staken van het medicijn zal immers een directe daling van de galzuren plaatsvinden.

Zwangerschapscholestase is dan ook een diagnose per exclusionem en kan pas worden gesteld als andere oorzaken zijn uitgesloten. De differentiaal diagnose betreffende leverziekten in de zwangerschap is groot, zie tabel 1 (NVOG Richtlijn Zwangerschapscholestase 2011).³ Overigens, bij lang niet alle leveraandoeningen die in de zwangerschap kunnen voorkomen, is sprake van verhoogde galzuren.⁴

Incidentie

De verschillen in incidentie zijn groot, in de Westerse wereld is het percentage zwangerschappen gecompliceerd door zwangerschapscholestase geschat tussen de 0,01-1,5%. In andere werelddelen zoals Zuid-Amerika ligt de incidentie veel hoger. In Chili wordt 15% van de zwangerschappen gecompliceerd door zwangerschapscholestase.¹

Intrahepatische cholestase

Gal bestaat uit onder andere cholesterol, bilirubine en galzuren. Galvorming is van belang voor de uitscheiding van slecht in water oplosbare stoffen. Daarnaast is gal van belang voor de vertering en opname van vetten in de darm en opname van vitamines.

Galzuren worden gesynthetiseerd in de hepatocyten uit cholesterol en vervolgens uitgescheiden in de verschillende galkanalen.

De opname van galzuren uit het veneuze systeem naar de hepatocyt wordt verzorgd door ATP-onafhankelijke transporteiwitten. Vervolgens worden de galzuren vanuit de hepatocyten uitgescheiden in verschillende galkanalen via ATP afhankelijke transporteiwitten. De belangrijkste transporteiwitten zijn BSEP (*bile salt export protein*), MDR3 (multidrug resistance protein 3) en MRP2 (multidrug associated protein 2). Daarnaast zijn er ook verschillende transporteiwitten in de intrahepatische galgangepitheelcellen.

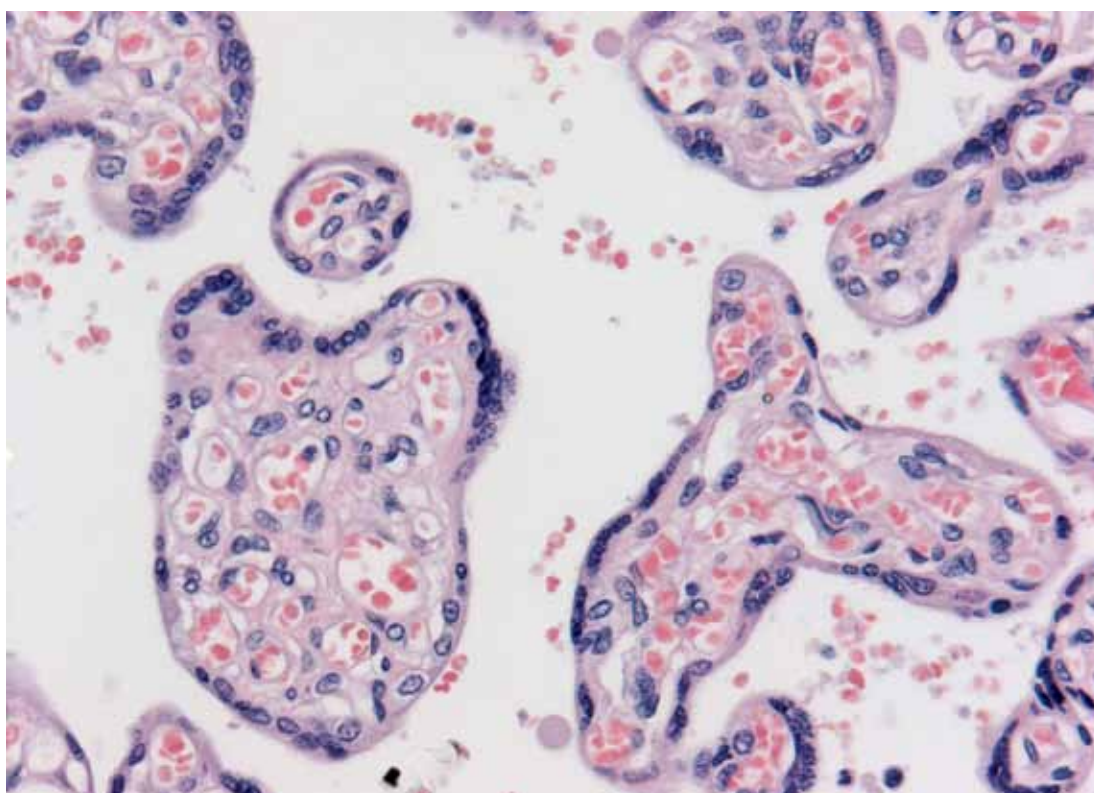
Van de uitgescheiden galzuren wordt 90% via opname van gal in het ileum teruggeresorbeerd.^{5,6} Bij intrahepatische cholestase is er een stoornis op het niveau van de galcanaliculi (galkanaaltjes omgeven door hepatocyten) of de kleine en middelgrote galkanalen. De transporteiwitten spelen hierbij een belangrijke rol.⁵

Pathogenese zwangerschapscholestase

De oorzaak van zwangerschapscholestase, een vorm van intrahepatische cholestase, is multifactorieel bepaald. Genetische factoren, hormonale factoren en omgevingsfactoren spelen hierbij een rol.

De verhoogde kans op cholestase bij een gemelli zwangerschap en de snelle verlaging van de galzuren na de zwangerschap wijzen in de richting van een hormonale oorzaak.^{6,7,8} Studies met diermodellen lieten zien dat oestrogenen wel degelijk cholestase kunnen uitlokken. Echter, er kan geen verschil worden aangetoond in oestradiol- en progesteronspiegels bij zwangeren met cholestase en zwangeren zonder cholestase.^{1,3} Gedurende de zwangerschap wordt (er) 250-500 mg progesteron per dag geproduceerd in de placenta. Progesteron wordt in de lever gemetaboliseerd. De hoogte van de gesulfateerde progesteronmetabolieten liggen in de zwangerschap rond 10-15 µmol/l. Bij zwangeren met cholestase is de spiegel van deze gesulfateerde progesteronmetabolieten verhoogd in bloed en in urine. De spiegels van deze metabolieten in gal blijken bij cholestase niet verhoogd te zijn. Dit wijst in de richting van een defect in de biliaire excretie van deze metabolieten.^{1,5,6,7,8} Waardoor de biliaire excretie wordt verstoord is niet bekend. Het kan een defect zijn in de transporteiwitten waardoor de fysiologische hoeveelheden progesteronmetabolieten, zoals deze voorkomen in de zwangerschap, niet meer kunnen worden uitgescheiden. Andersom kan het zo zijn dat de metabolieten toch in een ongewone hoeveelheid voorkomen en daardoor zorgen voor inhibitie van de transporteiwitten die anders normaal werkzaam zijn.^{1,7}

Gezien het grote verschil in incidentie tussen werelddelen, het familiair voorkomen van zwangerschapscholestase (15-30%) en de verhoogde kans op cholestase in een volgende zwangerschap (45-70%), lijkt er ook een rol weggelegd voor genetische factoren.^{6,7,8}



Figuur 1. H&E kleuring, 200x. Syncytial knotting: extreme vorm van samensmelting van syncytiotrofoblast waar bij sterk hyperchrome aggregaten van de kernen van de trofoblastcellen zichtbaar zijn aan de buitenste rand van de terminale villi.

Bij het overgrote deel van alle patiënten met zwangerschapscholestase is echter nog geen genmutatie gevonden die verantwoordelijk is voor deze vorm van cholestase. Dit komt mede doordat het nog niet is opgehelderd hoe de gesulfateerden progesteronmetabolieten exact worden uitgescheiden en welke transporteiwitten hiervoor verantwoordelijk zijn.

Van enkele congenitale cholestatische ziekten zijn de genmutaties wel bekend. Een voorbeeld hiervan is progressieve familiäre intrahepatische cholestase (PFIC). Een mutatie in het ABCB4-gen coderend voor het transporteiwit MDR3 is verantwoordelijk voor PCIF-type-3.

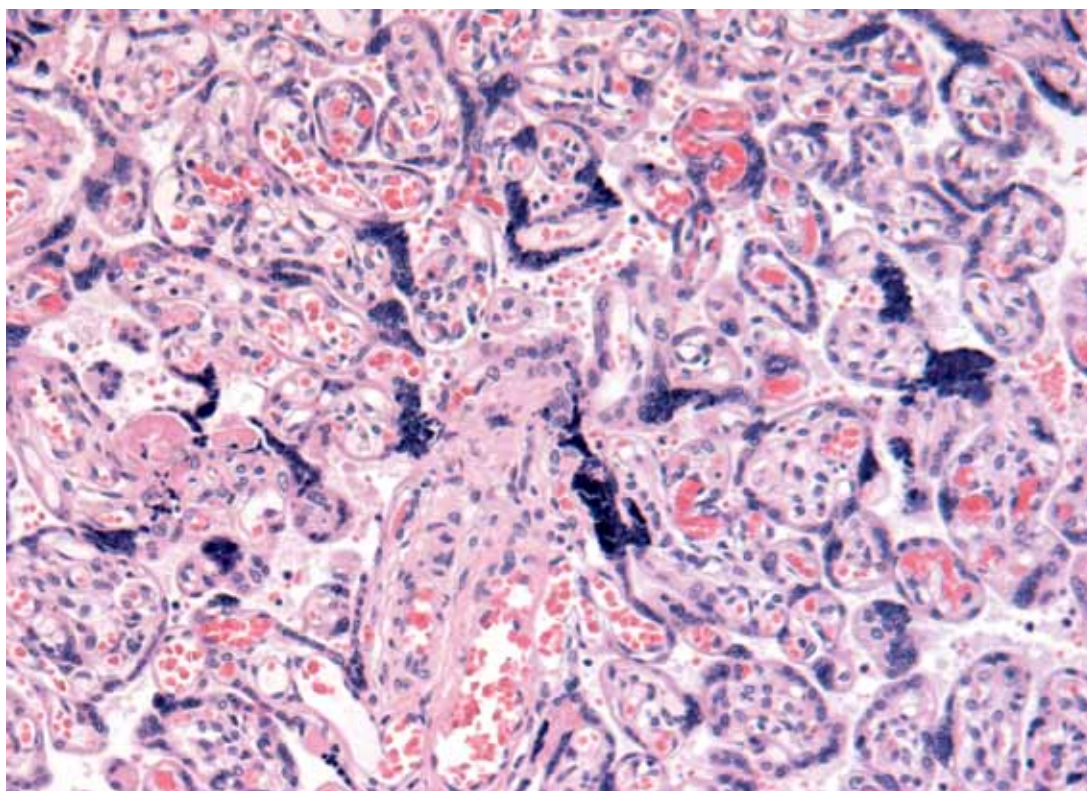
Het blijkt dat de incidentie van zwangerschapscholestase hoger ligt bij moeders van patiënten met PFIC-type-3. Dit suggereert dat een heterozygote mutatie in het ABCB4-gen verantwoordelijk is voor het krijgen van zwangerschapscholestase. Van alle vrouwen met zwangerschapscholestase is 16% drager van deze heterozygote mutatie. Van de overige 84% van de vrouwen met zwangerschapscholestase is er tot op heden geen genmutatie bekend.⁷

Omgevingsfactoren lijken ook van invloed te zijn. De laatste jaren is er een afname van het aantal gevallen in Chili, zonder duidelijke verklaring. Ook lijkt het seizoen van invloed: 's winters zijn er meer gevallen van zwangerschapscholestase dan in de zomer.^{6,7,8}

Placenta pathologie

De foetale complicaties ten gevolge van zwangerschapscholestase zijn bekend. Dit geldt niet voor de toestand van de placenta. Beschreven is een concentratie-afhankelijk vasoconstrictief effect van galzuren op de chorionvenen, die mogelijk zorgt voor een hypoxische omgeving voor de foetus.⁹ Veel patiënten worden tegenwoordig behandeld met UDCA aangezien de leverfunctiewaarden daarop verbeteren, de galzuren dalen en het middel geen nadelige gevolgen heeft voor de foetus. Het is daarbij ook interessant om te weten of UDCA wellicht ook een gunstige invloed heeft op de placenta.¹⁰

Wikström Shemer et al vond geen infarcten, fibrinedeposities of een veranderd gewicht in de placenta's van patiënten met zwangerschapscholestase.¹¹ Wel waren er microscopisch een veranderingen zichtbaar in vergelijking met placenta's van vrouwen zonder zwangerschapscholestase. Chorangiome (de aanwezigheid van meer dan 10 vaten per vlok in een groep van ten minste 10 vlokken) werd gevonden in 60% van de placenta's met zwangerschapscholestase, 20% in de behandelde groep met UDCA en niet in de controle groep. Syncytial knotting, samensmelting van syncytiotrofoblasten, kwam eveneens meer voor bij de placenta's met zwangerschapscholestase. In de groep die behandeld werd kwam dit minder voor. Syncytial knotting wordt gezien in placenta's die zijn blootgesteld aan een hypoxische omgeving. Ook was



Figuur 2. H&E kleuring, 200x. Terminale villus met meer dan 10 capillairen, echter in de placenta was dit onvoldoende aanwezig om echt te spreken van chorangiose.

het oppervlak van terminale villi en capillairen groter bij de vrouwen met onbehandelde zwangerschapscholestase, in vergelijking met de behandelden en de controlegroep. Verder viel per toeval op dat de placenta's van de vrouwen behandeld met UDCA minder collageen bevatte dan de andere twee groepen. De placenta van patiënt A werd door de klinisch patholoog onderzocht. Er was sprake van opvallende *syncytial knotting* en toename van het aantal capillairen per vlok, echter nog onvoldoende voor chorangiose (fig 1 en 2).

Complicaties en beleid

Intra-uteriene vruchtdood, asfyxie, meconiumhoudend vruchtwater en vroeggeboorte zijn bekende complicaties bij zwangerschapscholestase.^{3,12} De verminderde foetale perfusie, als gevolg van de slechtere placentafunctie beschreven hierboven, zou de asfyxie kunnen verklaren. Ook de toegenomen frequentie meconiumhoudend vruchtwater kan hier verband mee houden. Foetale cardiomyocyten zijn gevoelig voor hoge concentraties galzuren. De hypothese bestaat dan ook dat het optreden van intra-uteriene vruchtdood te maken heeft met aritmieën.¹³ Een verklaring voor het vaker optreden van vroeggeboorte is de toegenomen gevoeligheid voor oxytocine en toegenomen expressie van oxytocine receptoren bij vrouwen met zwangerschapscholestase.¹⁴ Een andere complicatie beschreven bij zwanger-

schapscholestase is post partum fluxus bij de moeder en een verhoogde kans op neonatale bloedingen. Omdat er een verminderde opname is van in vet oplosbare vitamines bij zwangerschapscholestase, kan er een tekort ontstaan aan vitamine K. Hierdoor kan een verlenging van de stollingstijd optreden.^{12,15} De NVOG adviseert op basis van de bovengenoemde complicaties dan ook een actief beleid te voeren.³ Dit houdt in dat het streven is de bevalling te laten plaatsvinden vanaf 37 weken amenorroeduur. Dit geldt voor de hoogrisicopatiënten, en betreft de patiënten die ergens in de zwangerschap een concentratie serumgalzuren hebben gehad boven de 40 $\mu\text{mol/l}$.¹⁶ Voor alle patiënten met zwangerschapscholestase geldt dat, gezien de complicaties, geen zwangerschap voorbij amenorroeduur van 40 weken wenselijk is.³

Wat betreft de stollingsstoornissen die kunnen ontstaan, adviseert de RCOG-richtlijn vitamine K te suppleren.¹⁷ De NVOG-richtlijn vindt suppletie op zijn plaats bij Colestyraminegebruik, steatorroe of een verlengde protrombinetijd.³

Literatuur

1. Lammert F, H.U. Marschall, A. Glantz & S. Matern, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management*. J Hepatol. 2000;33(6):1012-21. Epub 2000/12/29.
2. EASL Clinical Practice Guidelines *Management of cholestatic liver diseases*. J Hepatol 2009; 51(2):237-267.

3. NVOG-Richtlijn Zwangerschapscholestase. Maart 2011.
4. Jamjute, P. et al. *Liver function test and pregnancy*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Mar;22(3):274-83.
5. Jansen, P.L.M., M. Müller & F. Kuipers, *Galvorming en cholestase*. Ned tijdschr Geneesk 2000 dec 9;144(50)
6. Reyes, H. & J. Sjøvall, *Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Ann Med. 2000;32(2):94-106. Epub 2000/04/15.
7. van der Woerd, W.L., S.W. van Mil, J.M. Stapelbroek, L.W. Klomp, S.F. van de Graaf & R.H. Houwen, *Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):541-53. Epub 2010/10/20.
8. Borg, P.C. ter, H.R. van Buuren & W. Visser, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Ned Tijdschr Geneesk 2003 May 31;147(22):1056-9
9. Sepulveda, W.H., C. Gonzalez, M.A. Cruz & M.I. Rudolph, *Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42(3):211-215.
10. Bacq et al. *Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis*. Gastroenterology 2012 Dec;143(6):1492-501
11. Wikström Shemer, E., M. Thorsell, E. Östlund & B. Blomgren & H.U. Marschall *Stereological assessment of placental morphology in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Placenta. 2012 Nov;33(11):914-8
12. Kenyon, A.P., C.N. Piercy, J. Girling, C. Williamson, R.M. Tribe & A.H. Shennan, *Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases*. BJOG 2002;109:282-8.
13. Abdul Kadir, S.H., N.N. Ali, M. Mioulane, M. Brito-Martins, S. Abu-Hayyeh, G. Foldes et al. *Embryonic stem cell-derived cardiomyocytes as a model to study fetal arrhythmia related to maternal disease*. J Cell Mol Med 2009.
14. Germain, A.M., S. Kato, J.A. Carvajal, G.J. Valenzuela, G.L. Valdes & J.C. Glasinovic, *Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor*. Am J Obstet Gynecol 2003;189(2):577-582.
15. Bacq, Y., T. Sapey, M.C. Bréchet, F. Pierre, A. Fignon & F. Dubois, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study*. Hepatology 1997;26:358-64
16. Glantz, A., H.U. Marschall & L.A. Mattsson, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. Hepatology 2004 Aug;40(2):467-74.
17. RCOG guideline Obstetric Cholestasis. April 2011

Samenvatting

Aan de hand van twee casus wordt de pathofysiologie besproken achter de cholestase optredend in de zwangerschap en een korte terugkoppeling gemaakt naar beleid. Daarnaast wordt ingegaan op de pathologie van de placenta bij zwangerschapscholestase.

De oorzaak van zwangerschapscholestase, een vorm van intrahepatische cholestase, is multifactorieel bepaald. Genetische factoren, hormonale factoren en omgevingsfactoren spelen hierbij een rol. Bepaalde medicijnen kunnen een stijging geven van de concentratie galzuren zonder dat er daadwerkelijk sprake is van zwangerschapscholestase.

Microscopisch vinden er een aantal veranderingen plaats in de placenta bij vrouwen met zwangerschapscholestase. Dit is hoogst waarschijnlijk het gevolg van hypoxie die optreedt door een vasoconstrictie van de chorionvenen, hetgeen wordt uitgelokt door de galzuren. Een deel van de complicaties die kunnen optreden is dan ook te verklaren met deze verminderde foetale perfusie.

Met name bij een concentratie galzuren boven 40 µmol/l neemt de kans op complicaties toe. Het advies van de NVOG-richtlijn is bij deze hoogrisicopatiënten te streven naar een baring vanaf 37 weken amenorroeduur. Voor alle zwangeren met zwangerschapscholestase geldt het advies in te leiden rond de 40 weken zwangerschap.

Trefwoorden

Zwangerschapscholestase, casuïstiek, foetale complicaties, placenta

Summary

We present two cases of cholestasis and discuss the pathophysiology and also involve management.

Further, the placenta pathology will be addressed.

The cause of obstetric cholestasis, which is a form of intrahepatic cholestasis, is multifactorial. Genetic factors, hormonal factors and environment all play a roll. Certain medication can increase the concentration of bile salts and must not be confused with obstetric cholestasis.

Microscopic, a number of changes take place in placenta's of women with obstetric cholestasis. This is probably a result of hypoxia. The hypoxia is caused by constriction of chorion veins which is induced by high concentrations of bile salts. Part of the fetal complications can therefore be explained by the reduced fetal perfusion.

Especially high concentrations of bile salts (>40 µmol/l) increase the chance of complications. The advice of the NVOG guideline for this high risk patients is to induce labor after 37 weeks of gestation. For all women with obstetric cholestasis, the advice is to induce labor around 40 weeks of gestation.

Keywords

Obstetric cholestasis, casereports, fetal complications, placenta

Correspondentie

J. Bruls, *gynaecologie/verloskunde*

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen

t 024 3658245,

e jolienbruls@gmail.com

Belangenverstrengeling

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

De rol van trombo-elastometrie bij obstetrisch bloedverlies

drs. S.C. van Gameren *destijds semi-arts Gynaecologie/Obstetrie Maastricht UMC, nu arts-assistent (ANIOS) Kindergeneeskunde Catharina Ziekenhuis Eindhoven*

drs. N.M. de Lange *AIOS Gynaecologie/Obstetrie Orbis Medisch Centrum Sittard*

dr.ir. Y.M.C. Henskens *klinisch chemicus, Maastricht UMC*

dr. M.D. Lancé *anesthesioloog-intensivist, Maastricht UMC*

dr. H.C.J. Scheepers *gynaecoloog-perinatoloog Maastricht UMC*

Obstetrisch bloedverlies, met name fluxus postpartum, is de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte wereldwijd én van ernstige maternale morbiditeit in Nederland. Wereldwijd wordt een kwart van de maternale sterfte veroorzaakt door excessief bloedverlies en een inadequate behandeling of ontoereikende middelen.¹ In Nederland heeft 15-20% van de vrouwen 500 tot 1000 ml bloedverlies durante en postpartum en 5-7% meer dan 1000 ml.² Fluxus postpartum is op dit moment verantwoordelijk voor 7% van de maternale sterfte in Nederland.^{3,4} Daarnaast bestaat de kans op ernstige morbiditeit na een fluxus, zoals multi-orgaanfalen ten gevolge van een hypovolemische shock, een afname van de fertiliteit en het syndroom van Sheehan.⁵ Deze gegevens in achtnemend is de vraag naar een verbetering in de diagnostiek en behandeling van fluxus postpartum dan ook reëel.

Het doel van dit artikel is het beschrijven van stollingstesten die in de toekomst mogelijk verbetering van behandeling van stollingsafwijkingen bij fluxus postpartum zullen geven.

Hemostatische veranderingen in de zwangerschap

Gedurende de zwangerschap verandert de hemostase, waarbij het plasmavolume met 40% toeneemt en het aantal erythrocyten slechts met 25%. Als gevolg van deze fysiologische hemodilutie dalen het hemoglobinegehalte en het hematocriet. Ook het aantal trombocyten lijkt te dalen, zowel door de hemodilutie als door de toename van het verbruik in de uteroplacentaire unit.⁶ De concentratie van veel stollingsfactoren neemt toe gedurende de zwangerschap, zoals de von Willebrand Factor, factor VII en VIII, fibrinogeen en factor IX. Andere factoren, zoals factor XII en V, blijven onveranderd.⁷ Stollingsremmende factoren, zoals proteïne S, nemen in concen-

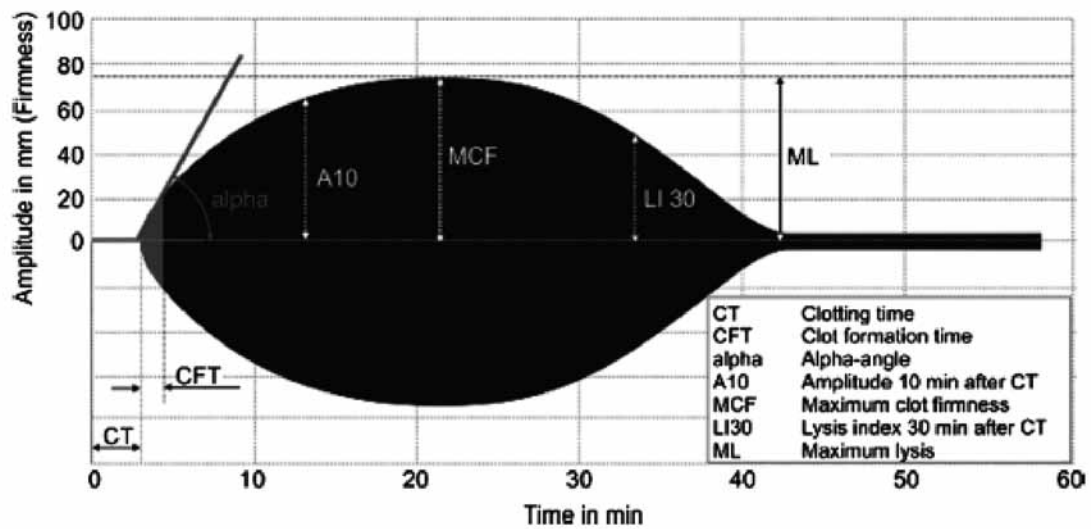
tratie af en het fibrinolytisch systeem wordt minder actief. Al deze veranderingen resulteren in een staat van hypercoagulabiliteit en hypofibrinolyse, welke de zwangere vrouw moet beschermen tegen excessief bloedverlies gedurende de bevalling. Keerzijde hiervan is dat vrouwen daarmee een hoger risico hebben op trombo-embolische processen.^{6,8}

Fluxus postpartum

Er bestaan verschillende definities van een fluxus postpartum. In de internationale literatuur wordt een fluxus gedefinieerd als *meer dan 500 ml bloedverlies binnen 24 uur na een vaginale bevalling of meer dan 1000 ml bloedverlies na een sectio caesarea*. Meer dan 1500 ml bloedverlies, een Hb-daling van meer dan 2,5 mmol/L of de noodzaak tot transfusie, toediening van meer dan vier *packed cells* (PC's) of operatieve interventie zijn indicatoren voor een ernstige fluxus.⁹ Belangrijk in de diagnostiek en behandeling van een fluxus postpartum is het gegeven dat de hoeveelheid bloedverlies moeilijk te bepalen is en meestal onderschat wordt.¹⁰

De verschillende oorzaken van fluxus postpartum kunnen worden samengevat in de vier T's: *tone, tissue, trauma, thrombin*.¹¹ De meest voorkomende oorzaak van fluxus postpartum is een uterusatonie (*tone*). De behandeling hiervan bestaat uit het toedienen van uterotonica en het legen van de blaas om de contractiliteit van de uterus te stimuleren.¹² Andere mogelijke oorzaken die overwogen moeten worden zijn problemen met de placenta (*tissue*), letsel van de uterus of het geboortekanaal (*trauma*) of (pre-existente) stollingsproblemen (*thrombin*).¹¹

Reguliere laboratoriumdiagnostiek bestaat uit het bepalen van hemoglobine (Hb), hematocriet (Ht), trombocyten, fibrinogeen, tromboplastinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). Vervolgens wordt volgens nationale en internationale richtlijnen gestart met volumeresuscitatie, begin-



Figuur 1. De verschillende parameters van de ROTEM®.²¹

nende met crystalloïden zoals NaCl en Ringers Lactaat en zo nodig PC's om snelle correctie van het zuurstof dragend vermogen te verkrijgen.^{4,5} Ook kan correctie van de stolling nodig zijn door middel van toediening van *fresh-frozen plasma* (FFP), fibrinogeen, trombocytenconcentraat of tranexaminezuur. Indien noodzakelijk wordt door middel van radiologische of chirurgische interventie ingegrepen om het bloedverlies te doen stoppen.^{12,13,14}

Obstetrisch bloedverlies en stollingsfactoren

Ernstig obstetrisch bloedverlies, en dan met name fluxus postpartum, kan leiden tot een secundaire stollingsstoornis. Er kan zowel sprake zijn van een verbruikscuagulopathie als van een tekort aan stollingsfactoren ten gevolge van hemodilutie, acidose of hypothermie. De drie laatstgenoemde factoren staan ook wel bekend als de 'letale trias' voor patiënten met massaal bloedverlies.¹⁵ Vaak wordt de secundaire stollingsstoornis te laat of niet gediagnosticeerd en daardoor niet adequaat behandeld, wat kan leiden tot toename van het bloedverlies.

Fibrinogeen is een van de eerste laboratorium parameters die daalt bij massaal bloedverlies, zowel door een toename van het fibrinogeenverbruik en verminderde synthese als door hemodilutie ten gevolge van de vloeistofresuscitatie.¹⁶ Bij vrouwen met fluxus post partum blijkt de fibrinogeenconcentratie de enige standaard laboratoriumparameter die significant lager is en onafhankelijk geassocieerd is met de progressie naar ernstige fluxus.¹⁷ Belangrijk hierin is dat de concentratie fibrinogeen in de zwangerschap vanaf een amenorrhoeëduur van 28 weken stijgt tot ongeveer twee keer de niet-zwangere concentratie à terme. Dit geldt ook voor de eerste dagen postpartum.^{6,8}

In de meeste gevallen kan de hemostatische behandeling van een fluxus niet gebaseerd worden op de actuele stollingsstatus van de patiënt, omdat het bij

de reguliere stollingstesten 30-60 minuten duurt voordat de resultaten bekend zijn.¹⁸ Tevens geven deze testen alleen informatie over de kwantiteit van de stollingsfactoren, trombocyten en erythrocyten en niet over de bijdrage van deze componenten aan het daadwerkelijke stolsel. De behandeling wordt dan ook vaak al gestart voordat de labuitslagen bekend zijn en kan aan de hand van deze uitslagen onvoldoende worden afgestemd op de actuele stollingsstatus. Mogelijke bijwerkingen van ongecontroleerde toediening van vocht zijn overvulling en secundaire stollingsstoornissen. Daarnaast bestaat het risico dat door een gebrek aan een snelle en specifieke laboratoriumtest onnodig bloedproducten worden gebruikt bij een fertiele populatie. Bij ongecontroleerd geven van stollingsfactoren of fibrinogeen bestaat tevens het risico op trombose.¹⁹

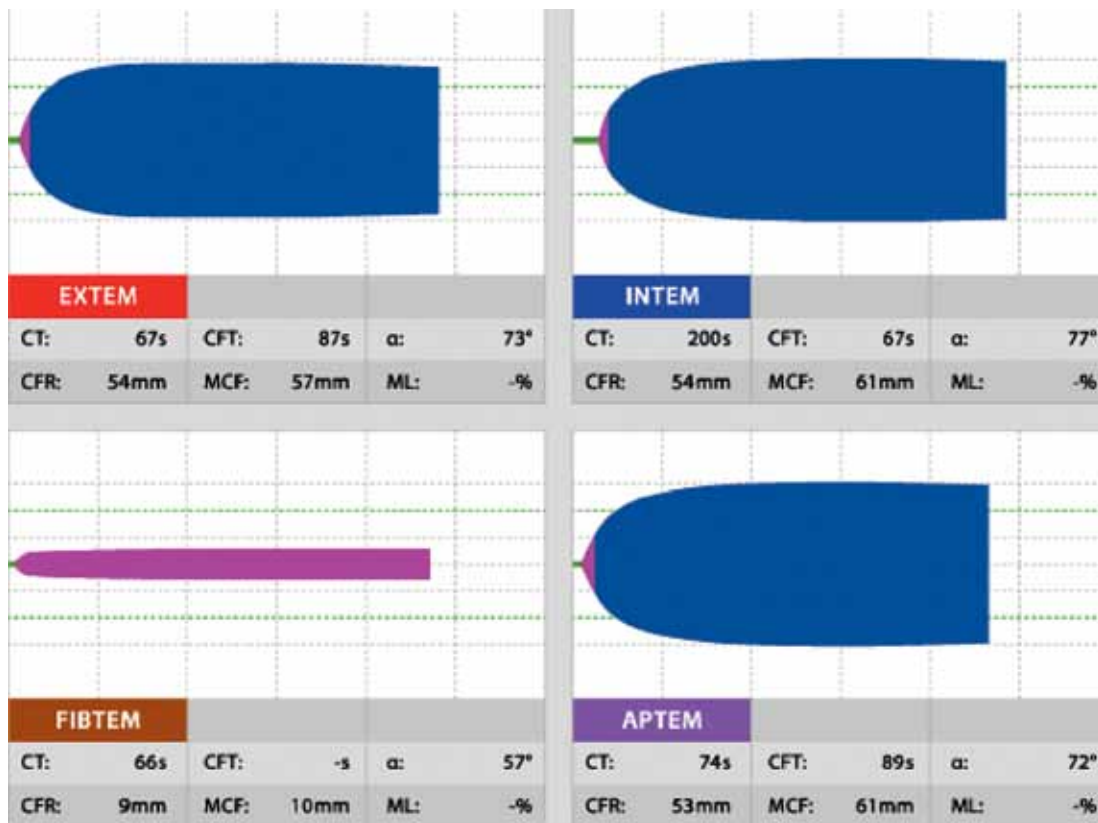
Trombo-elastografie (TEG®) en trombo-elastometrie (ROTEM®)

Principes van TEG en ROTEM

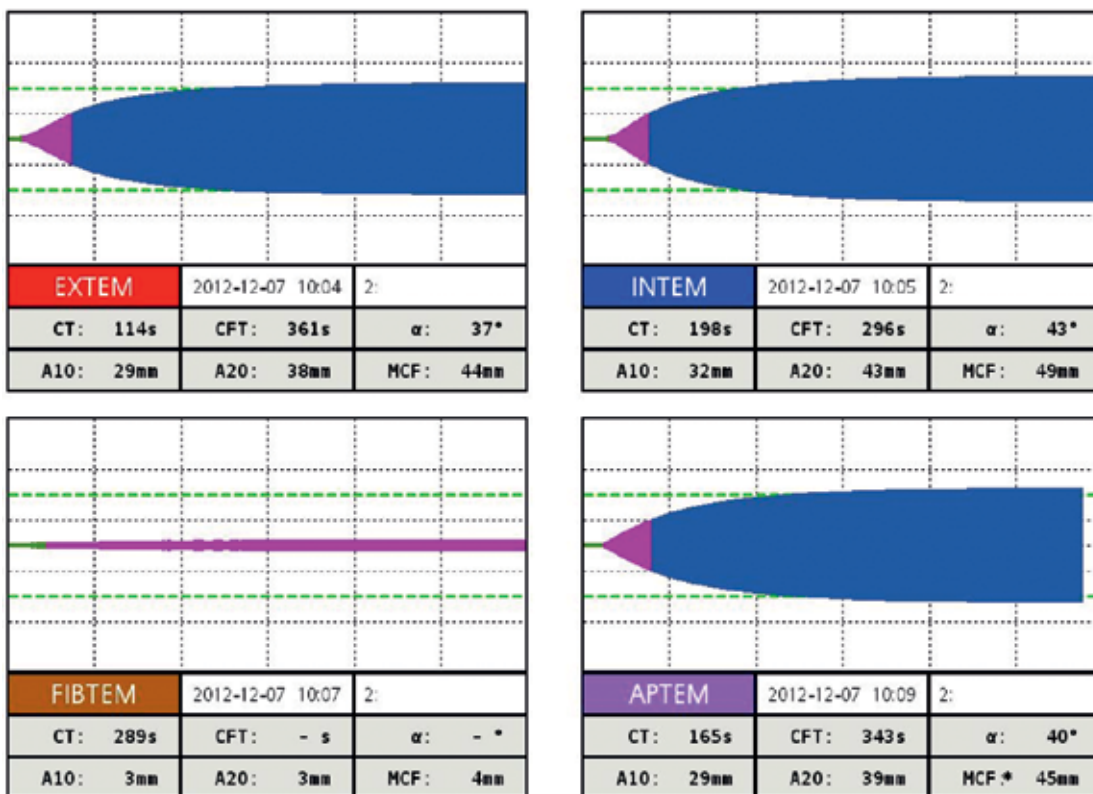
Trombo-elastografie en trombo-elastometrie zijn dynamische volbloedstollingstesten die zowel als *point-of-care*-techniek, dus naast het bed van de patiënt, als in het centrale laboratorium bepaald kunnen worden en informatie geven over de bijdrage van stollingsfactoren, het aantal trombocyten, het proces van stolselvorming, de sterkte van het stolsel en de fibrinolyse.

Al in 1948 werd trombo-elastografie voor het eerst beschreven; de test was echter zeer gevoelig voor trillingen en slecht reproduceerbaar.

Nadat er technische verbeteringen werden toegepast kon de trombo-elastografie in 1985 voor het eerst in de hepatische en cardiothoracale chirurgie worden gebruikt. Er bestaan nu sinds enkele jaren twee analyse systemen: trombo-elastografie (TEG) en trombo-elastometrie (ROTEM). De test wordt uitgevoerd in



Figuur 2. Een normaal trombo-elastogram.²¹



Figuur 3. Het trombo-elastogram van patiënte uit de casus vóór toediening van bloedproducten.

volbloed in plaats van plasma, dit scheelt veel tijd. Zo heeft men, afhankelijk van wat men wil weten, binnen 10-25 minuten een uitslag en kan eventuele behandeling ook gemonitord worden.

Het principe van de TEG is gebaseerd op rotatie van een beker met een volbloedmonster ten opzichte van een pin die in het monster hangt. In de beker ontstaat een stolsel, waardoor de veranderde beweging van de beker via het stolsel wordt overgebracht op de pin. Die beweging wordt gemeten. Bij fibrinolyse lost het stolsel op, waardoor de beweging van de pin weer verandert. De ROTEM is gebaseerd op een aangepast principe waarbij de pin draait en de beker stilstaat. Beide technieken gebruiken verschillende reagentia om verschillende aspecten van de stollingscascade in beeld te brengen. In ons centrum wordt de ROTEM gebruikt. ROTEM analyseert volgens vier assays: INTEM, EXTEM, FIBTEM en APTEM. Deze assays geven een beeld van de verschillende stadia in de stollingscascade. In elk van deze assays worden diverse parameters gemeten. Alle uitslagen worden weergegeven in een trombo-elastogram (zie figuur 1 en 2). De *clotting time* (CT) is de tijd tot dat het stolsel wordt gevormd. Dit is vooral afhankelijk van stollingsfactoren en remmers daarvan. De *clot formation time* (CFT) duidt de snelheid aan waarmee het stolsel wordt gevormd. Dit wordt gedefinieerd als de tijd tussen de 2 en 20 mm amplitude in de grafiek. De *maximum clot firmness* (MCF) geeft de stevigheid van het stolsel weer en is met name afhankelijk van het aantal trombocyten. Tot slot zegt de *maximum lysis* (ML) iets over de snelheid van het oplossen van het stolsel en daarmee over de fibrinolyse.

De INTEM en de EXTEM analyseren respectievelijk de intrinsieke en de extrinsieke *pathway* van de stollingscascade. De FIBTEM geeft de bijdrage weer van fibrinogeen aan de stolselvorming. Tot slot zegt de APTEM-analyse iets over eventuele hyperfibrinolyse.^{20,21}

Het gebruik van TEG en ROTEM in de obstetrie

Er zijn verschillende observationele studies naar het gebruik van ROTEM trombo-elastometrie bij zwangere vrouwen. Daarbij wordt duidelijk de hypercoagulabiliteit getoond die toeneemt met de zwangerschapsduur.²²⁻²⁵ Daarnaast toonden deze studies dat er ook voor zwangere vrouwen een sterke, significante correlatie bestaat tussen de trombo-elastometrie en de conventionele stollingsparameters, met name tussen fibrinogeen en FIBTEM.

Met betrekking tot het gebruik van de ROTEM in het geval van fluxus postpartum zijn er enkele studies uitgevoerd. In een prospectieve observationele studie vergeleken Huissoud et al.²⁴ 37 vrouwen met een fluxus met een controlegroep van 54 vrouwen uit een eerdere studie. In de ROTEM-analyse bleek de

FIBTEM-MCF significant lager in de fluxusgroep dan in de controlegroep zonder abnormaal bloedverlies. Ook was er een sterke en significante correlatie tussen de fibrinogeenwaarde en de FIBTEM-parameters in zowel de studie- als de controlegroep. Onduidelijk is echter op welk moment het bloed werd afgenomen en hoeveel bloedverlies er op dat moment was.

Recent zijn normaalwaarden voor de ROTEM parameters durante partu gepubliceerd.^{26,27} Therapeutische afkapwaarden ontbreken echter nog.

ROTEM in de praktijk

Ter illustratie is in figuur 3 een trombo-elastogram te zien van een 38-jarige patiënte, gravida 5, para 3, met bloedverlies op basis van een abruptio placentae bij een amenorroeduur van 24 weken. Echografisch werd een intra-uteriene vruchtdood vastgesteld. Op het moment van diagnose was het totale bloedverlies vaginaal 400 ml, echter vanwege een groot intra-uterien stolsel werd dit geschat op 1000-1500 ml. De EXTEM en de INTEM hebben met respectievelijk 114 en 198 sec beiden een verlengde CT (referentiewaarden gezonde vrijwilligers: EXTEM 30-60 sec en INTEM 130-195 sec^{25,28}). Ook de CFT is met 361 en 296 sec fors verlengd (referentiewaarden EXTEM 39-150 sec en INTEM 32-127 sec^{25,28}). Het duurt dus langer voordat het stolsel gevormd wordt, wat duidt op een tekort aan stollingsfactoren. De FIBTEM toont eveneens een verlengde CT van 289 sec (26-57 sec^{25,28}) en daarnaast een sterk verminderde MCF van 4 mm (6-23 mm^{25,28}). Er bestaat dus een tekort aan fibrinogeen. De APTEM is niet afwijkend. Samengevat kunnen we dan ook stellen dat er sprake is van een tekort aan fibrinogeen en stollingsfactoren. Er worden geen afwijkingen in de lysis gemeten. Regulier lab liet een Hb-gehalte van 5,4 mmol/L (7,3-9,7 mmol/L), trombocyten van $93 \times 10^9/L$ ($150-400 \times 10^9/L$) en een fibrinogeen van 1,8 g/L (1,7-4,0 g/L) zien. Op basis van de ROTEM uitslag werd besloten 4 gram fibrinogeen (Haemocomplettan) en 2 eenheden fresh-frozen plasma (FFP) te geven. Wanneer er geen ROTEM voor handen geweest zou zijn, zou waarschijnlijk met *packed cells* gestart zijn en was bijvoorbeeld ook tranexaminezuur gegeven om het fibrinolytische systeem te remmen. Aangezien er geen afwijkingen in de fibrinolysis gevonden zijn, is dat op dit moment niet zinvol.

Een controle ROTEM liet normaliserende waarden zien, waarna mevrouw werd ingeleid en is bevalen van een levenloze dochter van 1505 gram. Na geboorte van de placenta kwam een groot stolsel mee met een gewicht van 750 gram, klinisch beeld passend bij een abruptio placentae. In totaal bleef de hoeveelheid bloedverlies beperkt, is mevrouw niet hemodynamisch instabiel geworden en kon worden volstaan met de toediening van nogmaals twee een-

heden FFP en twee *packed cells*.

Gedurende de eerste dagen postpartum normaliseerde het stollingslab verder. Vier dagen postpartum werd patiënte in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen.

Tekortkomingen van TEG en ROTEM

Zoals bij iedere laboratoriumtest hebben ook de TEG en ROTEM enkele tekortkomingen. Allereerst is adequate training en kwaliteitscontrole vereist om de test goed uit te kunnen voeren en interpreteren.²⁸ Een andere beperkende factor is de temperatuur. Zowel de TEG als de ROTEM worden uitgevoerd bij een temperatuur van 37°C. Het effect van hypothermie wordt dus mogelijk niet herkend en blijft onbehandeld.²⁹ Tevens ontbreken *evidence based* behandelgrenzen voor de trombo-elastografie en trombo-elastometrie bij patiënten durante partu. Men moet echter bedenken dat dit ook geldt voor de conventionele laboratoriumtesten. Tot slot is fibrinogeen ook een acutefase-eiwit dat in het geval van fluxus postpartum verder kan stijgen. Het verband tussen fibrinogeen en de FIBTEM in de hoge concentratie range (> 4g/L) is echter nog onvoldoende onderzocht.³⁰

Conclusie

Obstetrisch bloedverlies en de mogelijke gevolgen daarvan mogen niet onderschat worden. Hoewel behandeling vaak adequaat plaatsvindt, valt nog veel winst te behalen in de snelheid van diagnostiek en het afstemmen van de behandeling op de stollingsstatus van de patiënt. Trombo-elastografie en trombo-elastometrie kunnen hierin uitkomst bieden. De ROTEM die in ons ziekenhuis gebruikt wordt geeft een sneller en completer beeld van de stolling, onder andere over het aantal trombocyten, de stollingsfactoren, de remmers van de stolling en de fibrinolyse. Met deze uitslag, weergegeven in een trombo-elastogram, kan het beleid aangepast worden aan de huidige situatie.

Tot op heden zijn er echter beperkte publicaties over trombo-elastografie en trombo-elastometrie bij vrouwen durante partu. We weten dat er een significante correlatie bestaat tussen de trombo-elastometrie en de conventionele stollingsparameters zowel in zwangere als niet-zwangere patiënten.²³ Er is echter meer onderzoek nodig, met name naar interventiewaarden voor de behandeling, alvorens deze technieken in de huidige obstetrische zorg geïmplementeerd kunnen worden.

Literatuur

1. World Health Organisation. The World Health Report 2005 *Make Every Mother and Child Count*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2005
2. Dutch Perinatal Registration Data. LVR AND PRN data.2006.
3. Schutte J.M., E.A. Steegers, N.W. Schuitemaker, J.G. Santema, K. de Boer, M. Pel et al. *Rise in maternal mortality in the Netherlands*. Br J Obstet Gynaecol. 2010;117:399-406.
4. http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75 - NVOG-richtlijn Haemorrhagia postpartum, versie 2.0
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76*, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2006;108:1039-1047.
6. Abbassi-Ghanavati M., L.G. Greer & F.G. Cunningham, *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. Obstet Gynecol. 2009;114:1326-1331.
7. Szecsi P.B., M. Jorgensen, A. Klajnbard, M.R. Andersen, N.P. Colov & S. Stender, *Haemostatic reference intervals in pregnancy*. Thromb Haemost. 2010;103:718-727.
8. Cerneca F., G. Ricci, R. Simeone, M. Malisano, S. Alberico & S. Guaschino, *Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.1997;73:31-36.
9. MacPhail S. & K. Talks, *Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation*. Curr Obstet Gynaecol. 2004;14:123-131.
10. Stafford I., G.A. Dildy, S.L. Clark & M.A. Belfort, *Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery*. Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov;199(5):519.e1-7.
11. Solomon C., R.E. Collis & P.W. Collins, *Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management*. Br J Anaesth. 2012 Dec;109(6):851-63.
12. Wise A. & V. Clark, *Strategies to manage major obstetric haemorrhage*. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21:281-287
13. Leduc D., V. Senikas, A.B. Lalonde, C. Ballerman, A. Biringer, Delaney M, et al. *Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage*. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31: 980-993.
14. Ahonen J., V. Stefanovic & R. Lassila, *Management of postpartum haemorrhage*. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:1164-1178.
15. Tieu B.H., J.B. Holcomb & M.A. Schreiber, *Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient*. World J Surg. 2007 May;31(5):1055-64
16. Fries D. & W.Z. Martini, *Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy*. Br J Anaesth. 2010 Aug;105(2):116-21.
17. Charbit B., L. Mandelbrot, E. Samain, G. Baron, B. Haddaoui, Keita H, et al. *The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage*. J Thromb Haemost. 2007;5:266-273.
18. Ogawa S., F. Szlam, E.P. Chen, T. Nishimura, H. Kim, J.D. Roback, J.H. Levy & K.A. Tanaka, *A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery*. Transfusion. 2012 Jan;52(1):14-22.
19. Pacheco L.D., G.R. Saade, A.F. Gei & G.D. Hankins, *Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:526-532.
20. Luddington R.J., *Thrombelastography/thromboelastometry*.

- Clin Lab Haematol. 2005 Apr;27(2):81-90.
21. www.rotem.de – Algemene site van de ROTEM thromboelastometrie
 22. Armstrong S., R. Fernando, K. Ashpole, R. Simons & M. Columb, *Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry*. Int J Obstet Anesth. 2011;20:293-298.
 23. Huissoud C., N. Carrabin, M. Benchaib, O. Fontaine, A. Levrat, D. Massignon et al. *Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy*. Thromb Haemost. 2009;101:755-761.
 24. Huissoud C., N. Carrabin, F. Audibert, A. Levrat, D. Massignon, M. Berland et al. *Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry*. BJOG. 2009;116:1097-1102.
 25. van Rheenen-Flach L.E., S. Zweegman, F. Boersma, J.E. Lenglet, J.W. Twisk & A.C. Bolte, *A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2013 Feb;53(1):32-6.
 26. Oudghiri M., H. Keita, E. Kouamou, M. Boutonnet, M. Orsini, C. Desconclois et al. *Reference values for rotation thromboelastometry (ROTEM®) parameters following non-haemorrhagic deliveries*. Correlations with standard haemostasis parameters. Thromb Haemost. 2011;106:176-178.
 27. de Lange N.M., L.E. van Rheenen-Flach, M.D. Lancé, Mooyman L., Woiski M., van Pampus E.C., Porath M., A.C. Bolte, L. Smits, Y.M. Henskens & H.C. Scheepers, *Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry*. Br J Anaesth. 2014 Jan 31.[Epub ahead of print]
 28. Henskens Y., M. Lancé & E. Beckers, *Implementatie van de trombo-elastografie (ROTEM®) in het MUMC+: (On)mogelijkheden van laboratoriumtesten bij bloedverlies en verworven hemostase afwijkingen*. Tijdschr Bloedtransfusie 2012; 5:3-13
 29. Johansson P.I., T. Stissing, L. Bochsén & S.R., Ostrowski *Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009;17:45.
 30. de Lange N.M., M.D. Lancé, R. de Groot, E.A. Beckers, Y.M. Henskens & H.C., Scheepers *Obstetric hemorrhage and coagulation: an update*. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol Surv. 2012 Jul;67(7):426-35.

Samenvatting

Obstetrisch bloedverlies (met name fluxus postpartum) is de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte wereldwijd én van ernstige maternale morbiditeit in Nederland. Ernstig bloedverlies kan leiden tot een secundaire stollingsstoornis ten gevolge van het verbruik van stollingsfactoren en/of hemodilutie. Fibrinogeen speelt hierin een belangrijke rol: de hoeveelheid fibrinogeen is onafhankelijk geassocieerd met de progressie naar ernstig bloedverlies. De correctie van een stollingsstoornis is meestal niet gebaseerd op de actuele stollingsstatus, waardoor de kans bestaat op overvulling, onnodig gebruik van bloedproducten bij fectiele vrouwen en trombose.

Trombo-elastografie (TEG) en trombo-elastometrie (ROTEM) zijn dynamische volbloedstollingstesten die informatie geven over de bijdrage van stollingsfactoren, het aantal trombocyten, het proces van stolselvorming, de sterkte van het stolsel en de fibrinolyse. Er bestaat een significante correlatie tussen deze testen en de conventionele stollingsparameters zowel in zwangere als niet-zwangere patiënten. Er is echter meer onderzoek nodig alvorens deze technieken in de huidige obstetrische zorg geïmplementeerd kunnen worden.

Trefwoorden

Obstetrisch bloedverlies, stolling, trombo-elastometrie (ROTEM®)

Summary

Obstetric haemorrhage is the leading cause of mater-

nal morbidity and mortality worldwide as well as in the Netherlands. Haemodilution and consumption of clotting factors can lead to a secondary coagulopathy. Commonly, medical and transfusion therapy is not based on the actual coagulation state. Fibrinogen seems to play a major role as the concentration of fibrinogen is independently associated with progression toward severe bleeding. For that reason there is a risk of thrombosis, fluid overload and inadequate use of blood products.

Thromboelastography and rotational thromboelastometry are point-of-care coagulation tests which represent the whole coagulation process from the initiation of clot formation through fibrinolysis. A good correlation has been shown between thromboelastometric and conventional coagulation tests for pregnant as well as non-pregnant subjects. However, data on thromboelastography and thromboelastometry in pregnant women are limited, so more research in this field is needed.

Keywords

Obstetric haemorrhage, coagulation, thromboelastometry (ROTEM®)

Contact

Drs S.C. van Gameren
e sannevangameren@gmail.com

Belangenverstrengeling

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

Doodzonde

Wat is het toch interessant om af en toe tachtig-plussers te spreken. In mijn familie zijn er gelukkig nog enkele en zij komen regelmatig bij elkaar voor een kopje koffie en een glaasje. Ik schuif graag aan, want dan hoor ik nog eens wat. Ze zijn allemaal goed bij de pinken en beheersen de vertelkunst uitstekend.

Een oude oom van mij, katholiek in hart en nieren, had zich enorm gestoord aan een foto op de cover van de Mikrogids, het blaadje van 'zijn KRO'. Daar hadden ze de presentatrice van Spuiten en Slikken afgebeeld. 'Een schandig vies programma', dat hij onlangs bij zijn kleinkinderen had gezien. Hij kon de titel in zijn woede maar niet onthouden en sprak vol afgrijzen over 'zuigen en stikken', hetgeen de aanwezigen beneden de vijftig in een onbedaarlijke lach deed schieten.



Vroeger, toen ging het allemaal heel anders. Er werd in de kerk gebeden voor 'een reine verkering', op zaterdagavond werd zelfs de haan bij de kippen weggehaald en zowel mannen als vrouwen gingen - na jarenlange verkering - als maagd het huwelijk in. Niet voordat ze op retraite waren geweest en alles hadden geleerd over 'het volle leven'.

Mijn oom had er nog wel wat boekjes over. Een tijdje geleden kreeg ik een aantal curieuze titels in handen met de groeten van hem erbij. Kanarieboekjes, behorend bij het maandblad 'Succes', getiteld 'Hoe te krijgen wat u wenscht' en 'Zo verdient een meisje meer geld in zaken'. 'Het boek voor moeder en dochter', bewerkt naar de gegevens van ervaren huisvrouwen, geneesheeren en opvoedkundigen, door een R.K. priester, met kerkelijke goedkeuring geschreven. Een merkwaardige mengeling van co-auteurs. In het boekje wordt aangeraden een 'vroolijk vogeltje' in huis te nemen, maar men bedenke dat de huisvrouw zelf 'het beste en schoonste sieraad' is. Over seksualiteit wordt gezwegen als het graf. De geslachtsdaad was uitsluitend gerechtvaardigd om de menselijke soort in stand te houden.

Ik signaleer dat de oudere katholieken in mijn familie zich enorm bij de neus genomen voelen. Pastoors preeken over Sodom en Gomorra en wat blijkt, ze knepen zelf de katjes in het donker. Een oude tante heeft mij toevertrouwd dat ze door zoveel donderpreken niet in staat was om van sex te genieten. De aanleiding tot deze ontboezeming was overigens geestig. Ik was met haar een crypto aan het oplossen. De omschrijving luidde: 'daar ben je mooi klaar mee' en de oplossing bestond uit 7 letters, eerste letter een 'O' en de laatste een 'E'. Ze had er nog nooit van gehoord, van een orgasme.

Het gezelschap uit de eerste alinea heeft inmiddels geconcludeerd dat er een hoop op hun mouwen is gespeld door de Heilige Heren. Mijn oom zei het mooi: 'het is doodzonde dat we de doodzonde nooit gedaan hebben'. Met een Twentse, Finkeriaanse lange o klinkt dat prachtig...

Mieke Kerkhof

Ernst Wertheim

dr. J. de Graaff, gynaecoloog n.p.,
lid werkgroep Historie van de NVOG

De naam Wertheim is als eponiem (de naam van een persoon verbonden aan een zaak) waarschijnlijk wereldwijd één van de meest gebruikte. De Wertheim-operatie, vernoemd naar Ernst Wertheim, is door de naamgever voor het eerst uitgevoerd op 16 november 1898 in Wenen. Zelf noemde hij die ingreep een Abdominale Radikale operation des Kollumkarzinom.

Ernst Wertheim werd op 21 februari 1864 in Graz (Oostenrijk) in een intellectueel gezin geboren. Zijn ouders waren verbonden aan de universiteit van Graz waar zijn vader hoogleraar scheikunde en een broer van zijn moeder hoogleraar in de physica was. Het was vanzelfsprekend dat Wertheim ging studeren aan de universiteit van Graz, waar hij zich inschreef aan de faculteit geneeskunde. Nadat hij in 1888 afstudeerde, bleef hij verbonden aan de universiteit door een assistentschap in de 'speciële pathologie'. In 1889 vertrok hij naar Wenen waar hij tijdelijk werkzaam was als assistent, eerst bij Kahler (inwendige geneeskunde), daarna bij Billroth (heelkunde) en vervolgens bij Chrobak, hoogleraar gynaecologie sinds 1889 in de Tweede Weense Vrouwenkliniek. In datzelfde jaar 1889 kreeg hij op voorspraak van Chrobak een aanstelling aan de gynaecologische kliniek van de Duitstalige Universiteit van Praag waar hij de eerste assistent van Friedrich Schauta kon worden. Schauta was daarvoor werkzaam geweest in Innsbruck en was in 1887 benoemd als hoogleraar in Praag. Vier jaar later, in 1891, werd Schauta benoemd als hoogleraar aan de prestigieuze Eerste Weense Vrouwenkliniek, een positie die vrij kwam door het overlijden van Braun. Wertheim volgde Schauta naar Wenen, waar hij in 1892, in de leeftijd van 32 jaar, de bevoegdheid (*habilitieren*) kreeg zich universitair docent te mogen noemen.

De daarna dagelijks voorkomende ontmoetingen tussen de hoogleraar Schauta en de voorheen assistent Wertheim - destijds was dat een enorme afstand door de klassieke meester-gezel relatie - zou zeker leiden tot spanning en meningsverschillen, vooral



omdat beiden zich buitengewoon interesseerden voor het cervixcarcinoom en zich bezig hielden met de volgens hen beste operatieve behandeling van dat gezwel. Dat gebeurde dan ook, maar het was vooral Schauta, reeds dé autoriteit op het gebied van de behandeling van het cervixcarcinoom, die zich liet kennen als een jaloerse, achterdochtige man, met trekjes dat hij miskend werd. Schauta was een autoritaire man en kon moeilijk met jongeren i.c. Wertheim omgaan en hen als gelijken aanvaarden. In 1897, dus vijf jaar na zijn benoeming als docent, werd Wertheim benoemd tot hoofd van de gynaecologische afdeling van de Bettina Stichting in Wenen, waar hij eindelijk eigen baas werd en nu ook 'eigen' patiënten kreeg. In die inrichting voerde hij in 1898 zijn eerste radicale operatie uit. In 1899 volgde zijn benoeming tot buitengewoon hoogleraar aan de eveneens prestigieuze Tweede Weense Vrouwenkliniek, waar hij tot aan zijn overlijden in 1920 zou blijven.

Wertheim heeft een groot deel van zijn werkzame leven gewijd aan de behandeling van het cervixcarcinoom. Van zijn operatie heeft hij, vooral de technisch-operatieve details, met vallen en opstaan ontwikkeld. Een abdominale uterusextirpatie was halverwege de 19e eeuw nog een dodelijke ingreep, maar dankzij Freund, die in 1878 een verbeterde techniek introduceerde, kon Wertheim daarop voortbouwen. Destijds bestond er nog geen stadiëring van het cervixcarcinoom en werd alvorens te opereren de operabiliteit vastgesteld. Dat betekende aanvankelijk dat slechts 50% van de patiënten in aanmerking kwamen voor een operatie; later werd dat percen-



Schilderij van John Quincy Adams
(met Wertheim aan het opereren)

tage hoger.

De problemen die Wertheim moest overwinnen waren vele, waarvan infectie preventie wel de belangrijkste was, want er trad frequent een post-operatieve peritonitis op. Verder het voorkómen van abundant bloedverlies vanuit het parametria, het vrij leggen van de ureteren en het verwijderen van de lymfeklieren. Tijdens de ingreep werden de lymfeklieren beoordeeld op hun grootte en wanneer ze vergroot of verdacht waren, werden ze verwijderd. Wertheim verrichtte dus een selectieve lymfadenectomie, waarbij hij in 28% van de geopereerde patiënten carcinoom in de klieren vast stelde. Het schrikbeeld van de radicale operatie was de hoge post-operatieve sterfte. Van de eerst twaalf geopereerden stierven er zes.

Wertheim's eerste publicatie in 1905 over de resultaten van zijn Abdominale Radicale Hysterectomie over de periode 1898 tot 1905 betrof een serie van 270 patiënten met een post-operatieve sterfte van gemiddeld 18% en een vijfjaars overleving van 42%.

Schauta, eerder concurrent dan collega, verrichtte zijn eerste radicale vaginale uterusextirpatie in 1901 en publiceerde in 1904 zijn resultaten. Hij had een lagere post-operatieve sterfte dan Wertheim, maar de vijfjaars overleving was ook lager. De verschillen wat betreft resultaat en gevolgen tussen beide operaties werden veroorzaakt door de abdominale dan wel de vaginale route, abdominaal radicaler maar gevaarlijker tegen vaginaal minder effectief maar veiliger. In latere publicaties van Wertheim werden de overlevingscijfers hoger en daalde het post-operatie-vestertcijfer.

Ondanks deze resultaten konden de operatieve methodes niet wedijveren met de resultaten behaald door een in- en uitwendige bestraling van het cervixcarcinoom. De bestralingstechniek die vanaf 1911 werd toegepast, verdrong al snel de radicale operatie. De vijfjaars overleving bij bestraling was 65% en het sterftcijfer < 5%.

In 1911, een jaar waarin Wertheim mondiaal grote roem kreeg over zijn baanbrekende operatietechniek, schreef hij zijn magnum opus, zijn leerboek

'Die Abdominale Radikaloperation des Kollum Karzinom', waarin hij de operatie minutieus beschreef en benadrukte dat alleen vergrote lymfeklieren verwijderd moesten worden. Zijn ster steeg hoog, maar verloor al enkele jaren later aan glans. Tijdens een congres, de 'Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie' in Halle an der Saal (Duitsland) in 1913 zou Wertheim spreker zijn na een voordracht over de resultaten verkregen door bestraling van cervixcarcinoom. Die resultaten waren zoveel beter dan de operatieve resultaten van Wertheim, dat hij besloot zijn voordracht terug te trekken.

De gevolgen lieten zich raden: de radiologische behandeling van het cervixcarcinoom kreeg de voorkeur boven de operatieve behandeling. In de Verenigde Staten werd de operatieve behandeling feitelijk in de ban gedaan ten gunste van de bestraling.

In datzelfde jaar 1913 liep Wertheim een schedelbasisfractuur op door van een auto-ongeluk met als gevolg een sterke gehoorsvermindering. Zijn vitaliteit was daardoor geknakt. Op 15 februari 1920 is hij op 56-jarige leeftijd overleden aan de gevolgen van een griepinfectie, een jaar na zijn leermeester en concurrent Schauta.

De bestralingsbehandeling bij het cervixcarcinoom vierde in de periode 1920 tot 1940 hoogtij en slechts een enkeling verrichtte nog de Wertheim-operatie. Dat was in Engeland Victor Bonney, die de ingreep modificeerde en prima resultaten boekte en in de USA Taussig die de operatie combineerde met een bestraling en eveneens goede resultaten bereikte. Het was echter Joe Meigs (1892-1963) die een revival van de Wertheim-operatie veroorzaakte door zijn beschrijving van een 'radical abdominal hysterectomy with removal of all pelvic lymphnodes' in 1944. Sindsdien en vooral vanaf de jaren 70 is de standaardbehandeling van de vroegestadiacervixcarcinoom een Wertheim-Meigs-operatie. Jaarlijks verschijnt het 'Annual Report on the results of gynaecologic cancer' waarin een veertigtal landen publiceren wat hun resultaten zijn bij de verschillende gynaecologische maligniteiten. Door al die landen wordt de Wertheim-Meigs-operatie uitgevoerd, waarmee wordt aangegeven dat de wegbereiders nog steeds genoemd worden.

In Nederland werden in de begintijd van de verzelfstandiging van de gynaecologie naast de chirurgie ook Duitstalige hoogleraren benoemd, waardoor nieuwe ontwikkelingen in het Duitse taalgebied hier snel bekend werden. Hector Treub noemt de Wertheim-operatie al in 1903, maar schrijft dan en later ook, dat hij die operatie niet zelf uitvoert. In het Leerboek der Gynaecologie van Hector Treub, zesde druk, staat bij de behandeling van het cervixcarcinoom, dat Van der Hoeven van 1903-1945 hoogleraar in Leiden, de Wertheim-operatie al uitvoerde sinds

1910. Evenals in de rest van de wereld krijgt ook in Nederland na 1920 de bestraling de overhand.

Van Bouwdijk Bastiaanse, sinds 1938 hoogleraar te Amsterdam, voerde vóór zijn benoeming als hoogleraar en ruim tien jaar tijdens zijn hoogleraarschap de Schauta-operatie uit bij patiënten met een cervixcarcinoom. Daarna stapte hij over naar deels een vaginale deels een abdominale ingreep, waarbij bij de abdominale sessie de lymfeklieren werden verwijderd.

Literatuur

- Artner J., J. Holzner, A. Schaller *Die Wertheimische Radikaloperation*. Wilhelm Maudrich Verlag Wien, 1972
- Meigs, Joe V. et.al *Surgical Treatment of Cancer of the Cervix. Grune & Stratton*. London, 1954
- Speert, H. *Obstetric & Gynecologic Milestones*. The Parthenon Publishing Group. New York, 1996

Lower levels of trust in one's physician is associated with more distress over time in more anxiously attached individuals with cancer

prof. dr. Willibrord Weijmar Schultz
w.c.m.weijmar@umcg.nl

De Hechtingstheorie gaat er van uit dat ervaringen met verzorgers in de kindertijd een belangrijke rol spelen in het beeld dat personen van zichzelf ('Ben ik het waard om van gehouden te worden en zorg te ontvangen?') en anderen ('Zal de ander er voor me zijn wanneer ik hem of haar nodig heb?') hebben. Dit beeld van zichzelf en anderen heeft vervolgens invloed op hoe mensen reageren op en omgaan met een stressvolle gebeurtenis zoals het krijgen van een ernstige ziekte. Personen die een negatief beeld hebben van zichzelf en/of van anderen en er niet op durven te vertrouwen dat anderen er voor hen zullen zijn als dat nodig is ('onveilig gehechte' personen), hebben meer moeite om adequaat met een ziekte of andere stressvolle gebeurtenis om te gaan dan mensen die het vertrouwen hebben dat anderen er voor hen zullen zijn ('veilig gehechte' personen). In deze studie is door een groep Groningse onderzoekers gekeken naar wat een verschil in hechtingsstijl betekent voor het vertrouwen dat mensen hebben in de dokter die hen behandelt voor kanker.

Een groep van 119 patiënten met verschillende vormen van kanker (borst-, baarmoederhals-, darm- en prostaatkanker) werden drie maanden na de diagnose gevraagd in hoeverre zij vertrouwen hadden in de arts die het meest betrokken was bij hun behandeling (*short version of the Wake Forest Physician Trust Scale*) en daarnaast werd hun hechtingsstijl in kaart gebracht (*Experience in Close Relationship scale revised*). Drie, negen en vijftien maanden na de diagnose werden psychische stress (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) en fysieke beperkingen (*physical functioning subscales of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-C30*) vastgelegd. Met de verkregen gegevens werd een multiële hiërarchische regressieanalyse uitgevoerd.

Daaruit werd duidelijk dat onveilig gehechte patiënten minder vertrouwen hebben in hun behandelend arts dan veilig gehechte patiënten. Verder bleek dat minder vertrouwen in de arts, vooral bij onveilig gehechte patiënten die de neiging hebben sterk te leunen op de ander voor steun en geruststelling, samenhangt met de rapportage van aanzienlijk meer emotionele en fysieke problemen. Deze studieresultaten geven aan dat op de persoon afgestemde zorg door de arts belangrijk is, en dat vooral onveilig gehechte patiënten hier baat bij kunnen hebben. Wanneer die zorg tekort schiet kan dat resulteren in afhankelijk en steungenererend gedrag zoals over-rapportage van klachten. Mogelijk dat de aanwezigheid van een vertrouwenspersoon tijdens het consult het lagere niveau van vertrouwen kan verminderen of teniet doen. Resultaten van dit onderzoek pleiten tegen de wens van de minister en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) om de zorgverzekeraar en niet de patiënt te laten beslissen welke hulpverlener of instelling hij of zij bezoekt.

Hinnen C, Pool G, Sprangers M, Sanderman R, Hagedoorn [http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343\(14\)00068-1/abstract](http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343(14)00068-1/abstract)

Decreased serum anti-Müllerian hormone levels in girls with newly diagnosed cancer

dr. Robin van der Weiden
r.vanderweiden@sfg.nl

Bij vrouwen bij wie een maligniteit was vastgesteld, zijn al voordat behandeling werd ingesteld, afgenomen AMH-spiegels beschreven. Gegevens over jonge meisjes ontbreken. Juist in deze levensfase zijn de AMH-spiegels relatief hoog. De onderzoekers bepaalden de AMH-spiegels in een cohort van 208 meisjes tot een leeftijd van 18 jaar (mediaan 6,6 jaar, range 0,0 - 17,4) waarbij recent een maligniteit was vastgesteld. Als controlegroep fungeerden 250 meisjes, *gematched* naar leeftijd. Bij de meisjes met kanker werden significant lagere AMH-concentraties gemeten, eveneens voor de start van behandeling. Factoren die als maat kunnen worden genomen voor de algemene gezondheidstoestand zoals

Van Dorp W, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Vries ACH, Pluijm SMF, Visser JA, Pieters R, Laven JSE. Human Reproduction 2014; 29: 337-342 [Editorial (Nelson LM) Human Reproduction 2014; 29: 190-192]

temperatuur, hemoglobine- en CRP-waarden, bleken significant gecorreleerd met de AMH-concentraties. Naast het aantal preantrale follikels, bepalen andere factoren kennelijk de AMH-concentraties. Als verklaringen voor de afgenomen AMH-concentraties worden aangevoerd: een folliculaire dysfunctie ten gevolge van een negatief effect op de granulosa-cellen, een verhoogd AMH-metabolisme bij deze patiënten en stress. Lagere AMH-spiegels werden eveneens gevonden bij volwassenen met systemische aandoeningen zoals SLE en diabetes mellitus. Dit ondersteunt de invloed van een verslechtering van de algemene gezondheidstoestand op de hoogte van de AMH-concentraties. De auteurs benadrukken het belang van bevestiging van deze bevindingen en het belang van longitudinaal onderzoek naar een mogelijk herstel van de ovariële functie na oncologische behandeling.

Effects of paternal and maternal lifestyle factors on pregnancy complications and perinatal outcome. A population-based birth-cohort study: the GECKO Drenthe-cohort

dr. Sandra Tanahatoe
s.j.tanahatoe@umcutrecht.nl

Deze studie onderzoekt de invloed van paternale en maternale lifestyle factoren op het risico op hypertensieve zwangerschapscomplicaties, diabetes gravidarum, vroeggeboorte en dysmaturiteit.

Gegevens uit de GECKO (Groningen Expert Centrum voor Kinderen met Overgewicht) Drenthe-cohort, een prospectieve populatie-gebaseerde geboortecohort van kinderen geboren tussen april 2006 en april 2007, werden geanalyseerd. De ouders van 2958 kinderen (62% van de benaderde personen) gaven hun toestemming om deel te nemen aan de studie en de gegevens van 2264 (77%) paren waren beschikbaar voor analyse.

Voor het GECKO Drenthe-cohort werden alle zwangere vrouwen in de Nederlandse provincie Drenthe met een à terme datum tussen april 2006 en april 2007 uitgenodigd om deel te nemen en geïncludeerd tijdens het derde trimester van hun zwangerschap of binnen zes maanden na inclusie. Alle deelnemende paren kregen uitgebreide vragenlijsten, met vragen over levensstijl naast biologisch en sociodemografisch gerelateerde vragen. De zwangerschapsuitkomsten werden verkregen van verloskundigen en ziekenhuisregisters. Univariabele en multivariabele logistische regressieanalyses werden gebruikt om de impact van de leefstijlfactoren op de primaire uitkomstmaten te bepalen.

Van alle 2264 vrouwen ontwikkelden 241 vrouwen (10,6%) een hypertensiegerelateerde complicatie, 50 vrouwen (2,2%) ontwikkelden diabetes gravidarum, 79 (3,5%) kinderen werden prematuur geboren en 155 kinderen (6,8%) waren dysmatur. Multivariate analyse toonde aan dat paternale leefstijlfactoren geen onafhankelijk risicofactor was in het optreden van deze uitkomsten. Van de maternale factoren werd BMI onafhankelijk geassocieerd met een verhoogd risico op een hypertensieve aandoening tijdens zwangerschap (odds ratio (OR): 1,12, 95% CI 1,09-1,16), een hoger risico op diabetes gravidarum (OR BMI >23 kg/m², per BMI-punt: 1,13, 95% CI 1,08-1,18) en een verminderd risico op dysmaturiteit (OR per BMI punt: 0,94, 95% CI 0,90-0,99). Roken van de moeder tijdens de zwangerschap was significant geassocieerd met dysmaturiteit (OR 3,00, 95% CI 1,80-4,99).

De auteurs van deze studie concluderen dat paternale leefstijlfactoren niet een onafhankelijk effect hebben op de onderzochte uitkomsten, terwijl de maternale BMI en roken van de moeder tijdens de zwangerschap van invloed zijn op de kans op hypertensieve zwangerschapscomplicaties, diabetes gravidarum en dysmaturiteit.

M.A.Q. Mutsaerts, H. Groen, A. Buiten-Van der Meer, A. Sijsma, P.J.J. Sauer, J.A. Land, B.W. Mol, E. Corpeleijn en A. Hoek. Hum. Reprod. (2014) 29 (4): 824-834.

'Solomon Study', 'AID' en 'Mother'

Deze maand bespreken we de volgende onderwerpen; de 'Solomontechniek' bij het Tweeling Transfusie Syndroom, artificiële conceptie met donor sperma en aanvullende sondevoeding in de behandeling van hyperemesis gravidarum.



Na een jaar met veel plezier de UNO te hebben verzorgd, nemen vanaf heden Miriam Braakhekke en Bouchra Koullali het UNO-stokje van ons over.

Vriendelijke groeten,
Sabine Ensing en Kai Mee Wong

drs. Sabine Ensing e s.ensing@amc.uva.nl
drs. Kai Mee Wong e k.m.wong@amc.uva.nl

Solomon Study

Volledige titel

Selective Or Laser Of the entire equator in MONOchorionic twins

Achtergrond

Een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij monochoriale tweelingen is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS). Foetoscopische laserbehandeling is de beste behandeling voor TTS. Na standaard laserbehandeling wordt nog in 14% van de gevallen recidief TTS en in 13% van de gevallen het Tweeling Anemie Polycythemie Sequentie (TAPS) gezien, a.g.v. rest-anastomosen. Om het ontstaan van rest-anastomosen te voorkomen werd de Solomontechniek geïntroduceerd. Hierbij wordt na de standaard selectieve lasercoagulatie van de anastomosen, het placentaoppervlak van de gehele vasculaire equator geocoaguleerd.

Vraagstelling

Leidt de Solomontechniek tot reductie van de primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomst van TAPS, recidief TTS, perinatale mortaliteit of ernstige neonatale morbiditeit?

Studieopzet

Deze multicenter internationale RCT liep van maart 2008 tot en met juli 2012 in vijf Europese foetale centra.

Studiepopulatie

Zwangere vrouwen met TTS en Quintero stadium ≥ 2 of stadium 1 met maternale klachten.

Interventie

Solomonlasertechniek voor de behandeling van TTS.

Resultaten

De primaire uitkomst werd gevonden in 34% in de Solomongroep vergeleken met 49% in de standaardgroep (OR 0,54 BI 0,35-0,82). TAPS werd in 3% in de Solomongroep gezien versus 16% in de standaardgroep (OR 0,16 BI 0,05-0,49). Recidief-TTS kwam voor in 1% in de Solomongroep versus 7% in de standaardgroep (OR 0,21 BI 0,04-0,98). Er was geen verschil in overleving (Solomon 74%, standaard 73% OR 1,04 BI 0,66-1,63) en geen statistisch significant verschil in ernstige neonatale morbiditeit (Solomongroep 8%, standaard 13% OR 0,65 BI 0,31-1,36).

Conclusie

De Solomontechniek vermindert de incidentie van TAPS en recidief-TTS na laserbehandeling voor TTS.

Aanbevelingen

Aangezien er geen nadelige effecten van de Solomontechniek zijn aangetoond, wordt de Solomontechniek geadviseerd voor de behandeling van TTS. Het is van belang om patiënten na behandeling van TTS echoscopisch (inclusief ACM-Vmax-Dopplermetingen) te vervolgen, omdat een kleine kans op TAPS of recidief-TTS aanwezig blijft.

Artikel

Slaghekke, F., E. Lopriore, L. Lewi, J.M. Middeldorp, E.W. van Zwet, A.S. Weingertner, F.J.Klumper, P. DeKoninck, R. Devlieger, M.D. Kilby, M.A. Rustico, R. Favre, D. Oepkes *Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome*. Lancet 2014. Mar 6. pii: S0140-6736(13)62419-8.

AID

Volledige titel

Artificial Insemination with Donor sperm: Intrauterine or intra cervical insemination?

Achtergrond

Kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID) kan middels intra-uteriene inseminatie (IUI) en intra cervicale inseminatie (ICI) plaatsvinden. Bij IUI met ovariële hyperstimulatie wordt een hoger zwangerschapsperscentage gezien dan ICI met ovariële hyperstimulatie. Vrouwen die starten met KID zijn echter niet infertiel en IUI wordt daarom in de natuurlijke cyclus, zonder ovariële hyperstimulatie, aanbevolen in de meeste richtlijnen. Bewijs dat IUI in de natuurlijke cyclus meer kans geeft op een zwangerschap dan ICI in de natuurlijke cyclus, is niet aangetoond.

Vraagstelling

Geeft IUI in de natuurlijke cyclus ten op zichte van ICI in de natuurlijke cyclus met gecryopreserveerd donorsperma meer kans op een levend geboren kind?

Studieopzet

Multicenter RCT.

Studiepopulatie

416 vrouwen met een indicatie voor KID.

Interventie

Zes opeenvolgende natuurlijke cycli IUI worden vergeleken met zes opeenvolgende natuurlijke cycli ICI.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is doorgaande zwangerschap leidend tot een levend geboren kind. Secundaire uitkomstmaten zijn: klinische zwangerschap, miskraam, zwangerschapscomplicaties als pre-eclampsie en partus prematurus, en kosten.

Stand van zaken

Start per medio mei 2014 in vier centra.

Website

www.studies-obsgyn.nl/AID-study

Mother

Volledige titel

Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding

Achtergrond

Hyperemesis gravidarum (HG) is de meest voorkomende reden van ziekenhuisopname in de eerste helft van de zwangerschap en is geassocieerd met een laag geboortegewicht. Desondanks bestaan er geen RCT's naar de behandeling met intraveneuze rehydratie (standaard zorg) of een voedingsinterventie. Uit kleine observationele studies blijkt dat sondevoeding een effectieve behandeling van dehydratie en ondervoeding kan zijn en misselijkheid kan verlichten.

Vraagstelling

Is aanvullende, vroege sondevoeding effectiever dan alleen standaard zorg in de behandeling van HG.

Studieopzet

Multicenter RCT.

Studiepopulatie

120 zwangeren met een amenorroeduur tussen 50/7 en 196/7 weken, ≥ 18 jaar, die worden opgenomen wegens HG.

Interventie

Vroege sondevoeding als aanvulling op standaard zorg (intraveneuze rehydratie) in vergelijking met enkel standaard zorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomsten zijn PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and nausea) één week na randomisatie en het geboortegewicht. Secundaire uitkomsten zijn maternaal gewicht, intake, kwaliteit van leven, psychopathologie, duur (her)opnames en neonatale morbiditeit.

Stand van zaken

De studie is gestart op 4 oktober 2013 met twee deelnemende centra. Het streven is de studie eind 2014 in tenminste zestien centra te laten lopen om 120 patiënten te includeren. Deelname van uw centrum is dus mogelijk!

Website, Twitter

www.studies-obsgyn.nl/mother
Twitter @MotherTrial