

1889-2014 125 jaar

# ntog 2014

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Positie van klinisch verloskundigen  
Benigne en maligne adnexpathologie  
Foetale en neonatale neuroprotectie  
Ectopische graviditeit  
Redt het ovarium  
MEOWS

## 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  
 M. Braakhekke, rubrieksredacteur UNO  
 B. Koullali, 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 # 7 verschijnt op 6 september 2014.

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd 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*  
 Bayer | *Mirena*  
 Ferring Pharmaceuticals | *Misodel*

ISSN 0921-4011

## Inhoud

### Editorial

264 **Kennis, keuzes, kassa en kritiek**  
 dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

### Bestuur NVOG

266 **2016**  
 dr. C. Hilders *vice-voorzitter*

### Kort Nieuws

267 **Tijdelijke functies voor jonge gynaecologen | Medische informatie op Wikipedia betrouwbaar? | WHO over maternale sterfte | Carl Hamilton onderscheiden**

### On-line debat

268 **De verloskundeaarts - voors en tegens** dr. Ellen Nijkamp en dr. Annemijn Aarts  
 Reageer op de stelling in het Forum op onze website [www.ntog.nl](http://www.ntog.nl)

### Ingezonden

270 **Leidraad voor een protocol voor de positie van klinisch verloskundigen**  
 J.M. Betlem, J.C.A. Droog, R.M.A. Hakkenberg, dr. H.R. Iedema, dr. A.J. van Loon et al.

273 **Commentaar** prof. dr. Jan G. Nijhuis

### Oorspronkelijke artikelen

274 **Preoperatief onderscheid maken tussen benigne en maligne adnexpathologie**  
 J. Kaijser MSc, dr. A. Sayasneh, K. van Hoorde MSc, dr. S. Ghaem-Maghani et al.

283 **Redactioneel commentaar** dr. Sam Schoenmakers

284 **Modified Early Obstetric Warning System (MEOWS)**

dr. S.M.I. Kuppens, dr. J.M. Schutte, dr. T.H. van den Akker, drs. N.M.A.A. Engel et al.

287 **Een bijzondere ectopische graviditeit**

drs. M.M. Koeneman, drs. A.A. de Graaff, dr. J.J. van Beek, drs. K. Zipp-Haest

293 **Foetale en neonatale neuroprotectie**

prof. dr. Y. Jacquemyn, dr. A. Zecic

299 **Redt het ovarium**

prof. dr. M.P.M. Burger

### Meet the professor

305 **Het zelfportret van J.B. Trimbos**

### Column

307 **Lieve meisjes**  
 Mieke Kerkhof

### PICO Bello

308 **Sluiting uterus bij sectio caesarea: 'exteriorized' versus 'in situ'-techniek**  
 R.M. Strijbos, drs. W. Jager, drs. W.E. Nolting

263

### 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

## Kennis, keuzes, kassa en kritiek

dr. Velja Mijatovic *hoofdedacteur*

In het jaar 2000 konden we van oud-president Clinton en de Engelse premier Blair met veel tamtam vernemen dat het menselijke genoom was ontsloten. Nu veertien jaar later is het menselijke proteoom een feit zonder triomfantelijke speeches van politieke leiders. Twee groepen van wetenschappers hebben onlangs in *Nature*<sup>1,2</sup> de uitgebreide eiwitkaart gepresenteerd, die tot stand is gekomen met hulp van een groot aantal massaspectrometriestudies. De eiwitkaart toont voor ongeveer 17.000 van de 22.000 humane genen hoe ze ruim 30.000 eiwitten aanmaken in diverse organen, weefsels en cellijnen (zie ook [www.humanproteomemap.org](http://www.humanproteomemap.org)). Hiermee is zeker nog niet alles ontdekt en begrepen. Een hoop processen moeten nog nader worden onderzocht. Men moet vooral meer inzicht krijgen in hoe netwerken van genen en eiwitten gezonde maar ook zieke cellen en/of weefsels kunnen reguleren. Dit is een nogal ingewikkeld en vooral dynamisch proces dat uiteindelijk een weg zou kunnen banen voor meer medisch toegespitste toepassingen van proteomics. Hoe komt deze baanbrekende research eigenlijk tot stand? Enerzijds door samen te werken in consortia en anderzijds door te werken met grote onderzoeksbudgetten. Dit brengt me op de standpunten die te lezen zijn in het rapport 2014 van de *Adviesraad voor het Wetenschaps- en Technologiebeleid* (AWT) aan de regering. Hierin wordt gesteld dat wetenschappelijke vakgebieden waarin Nederland geen grote naam heeft, beter elders in de wereld aansluiting kunnen zoeken. In een van de twee bovengenoemde proteomics groepen<sup>1</sup>, waarin de Utrechtse wetenschapster Simone Lemeer participeerde, is dat al zo gegaan. De AWT pleit vervolgens ervoor dat de overheid de toppers in de Nederlandse wetenschap sterker maakt. Hiermee kan Nederland meer internationaal prestige verwerven en in een competitief betere positie terecht komen. Om dit mogelijk te maken adviseert de AWT dat de minister van Onderwijs het maken van keuzes in de wetenschap meer moet sti-

muleren. Instrumenteel zou hierbij het universitaire budget kunnen zijn. Thans is dat ongebonden maar dat zou je, in dit licht bezien, ook kunnen koppelen aan zwaartepunten en prestatieafspraken. Of minister Bussemaker hiervoor gaat kiezen in haar beleidsvisie over wetenschap is nog onbekend maar het past wel in het neoliberale denken van deze regering.

Ik moet toegeven dat het verleidelijk is om wetenschap te organiseren vanuit een bedrijfsmatig perspectief. Immers, er is sprake van een product en van een prijs. Die moeten met elkaar in balans zijn. De keuze om te investeren in een goed lopende en succesvolle onderzoekslijn is dan ook niet zo gek. De vraag is eerder: waar kies je niet voor en wat laat je liggen aan goede ideeën? Het zal u dan ook niet bevreemden dat subsidiegevers niet meer primair varen op wetenschappelijke kwaliteit en innovatie maar vooral op geldelijke consequenties en beloofde bezuinigingen. Dit systeem dreigt zich te verliezen in een draaikolk aan argumenten die steeds verder af komen te staan van de kern waar wetenschap om zou moeten gaan, namelijk het verwerven van fundamentele kennis en begrip van de werkelijkheid. Uiteraard kan het achteraf blijken dat hypothesen onjuist waren. Dat kun je niet voorkomen en het is mijnsziens onterecht om het als verspilling van gelden te zien, mits de initiële keuzes om research te financieren transparant zijn en niet tendentius.

Dit laatste brengt me tot de volgende vraag: hoe goed worden geldelijke middelen door de wetenschap gebruikt en in welke mate is er sprake van verspilling? In een recente editie van *The Lancet* wordt hierop ingegaan en komt de Amerikaanse epidemioloog John Ioannidis tot de conclusie dat 85% van de geldelijke middelen voor research in de VS worden verspilld<sup>3</sup>. Een nogal schokkende bevinding. Hij ziet vooral de bedreiging in ondoordacht onderzoek waarbij research slecht aansluit op klinische vragen en bestaande kennis. Daarnaast maakt hij zich ook zorgen over de kwaliteit van onderzoek. Hij noemt





daarbij de studies die niet zijn te repliceren. Een bekend voorbeeld hiervan is het omstreden Japanse stamcelonderzoek<sup>4</sup> waarover recent nog in het NTOG is bericht. Ook het positiever of sensationeler presenteren van onderzoeksresultaten met het doel om te kunnen publiceren gebeurt op grote schaal. Dat brengt flinke schade toe aan de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek.

In Nederland komt een kritisch geluid vanuit een bezorgde groep hoogleraren die onder de naam 'Science in Transition' aandacht vraagt voor de toestand van de wetenschap. Deze hoogleraren constateren dat in de wetenschap een continue belangenstrijd woedt waarbij het persoonlijke dan wel het institutionele belang boven het maatschappelijke belang staat. Waardering in de wetenschap is gekoppeld aan publicatieoutput die uiteindelijk vertaald kan worden in citatiescores. Deze kun je als wetenschapper vervolgens verzilveren in onderzoeksgelden bij subsidieaanvragen of vertalen in veelbelovende carrièreperspectieven. Al met al een complex spel van macht en geld.

Is het nu beroerd gesteld met de wetenschap in Nederland? Nee, gelukkig niet. Heel veel dingen lopen goed en volgens het CWTS in Leiden scoort de Nederlandse wetenschap voor vele vakgebieden hoog op het internationale toneel. Dat blijkt ook uit de recente getallen van de *European Research Council* (ERC): van de ingediende onderzoeksvorstellen kreeg Nederland in 23% een *ERC Grant* waar het Europese gemiddelde op 17% ligt. Voorts ontving Nederland in de periode 2007-2013 3,4 miljard euro Europese financiering voor wetenschappelijk onderzoek. Dit is anderhalf keer zoveel als Nederland via de EU-begroting voor wetenschap bijdroeg. Echter, dat neemt niet weg dat we ons zouden kunnen realiseren dat wetenschap geen bestaansrecht in zichzelf heeft maar wel in de interactie met de maatschappij. Met andere woorden de wetenschap zou in dialoog kunnen treden met de maatschappij en proberen,

met diverse stakeholders, een onderzoeksagenda te scheppen die meer maatschappelijke betrokkenheid toont. De Nederlandse Hartstichting heeft daarin al het voortouw genomen en haar achterban in een stemming laten bepalen aan welke onderzoeksthema's de stichting wat hen betreft geld moet uitgeven. Hierbij kwam overigens het thema 'Hart- en vaatziekten bij vrouwen' op tweede plaats in de prioritering.

Vervolgens zou men onderzoek niet alleen door middel van citatiescores moeten evalueren maar ook vanuit kwalitatief perspectief. Inmiddels zijn er al instrumenten hiervoor geformuleerd, zoals het zogenaamde *Standard Evaluation Protocol*<sup>5</sup>, waarmee ook een indruk kan worden verkregen van de sociale impact en de valorisatie van de geproduceerde kennis en kunde. Echter, alvorens de wetenschap op een publiek podium te kunnen zetten zal eerst een cultuuromslag onder wetenschappers moeten plaatsvinden. Hierbij zouden de wetenschappers zich moeten realiseren dat ze al geruime tijd de veilige ivoren toren hebben verruild voor een glazen huis dat midden in de maatschappij staat. Daarbij zou het helpen als de media de mythe van de belangeloze wetenschappers zouden loslaten en zich daardoor niet meer blijven verbazen over o.a. wetenschapsfraude.

## Referenties

1. Wilhelm, M., J. Schlegl, H. Hahne et al. *Mass-spectrometry-based draft of the human proteome*. Nature. 2014 May 29;509:582-7.
2. Kim, M.S., S.M. Pinto, D. Getnet et al. *A draft map of the human proteome*. Nature 2014 May 29; 509: 575-81.
3. Ioannidis, John P.A., Sander Greenland, Mark A. Hlatky et al. *Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis*. The Lancet, 2014;383:166-175.
4. Obokata, H., T. Wakayama, Y. Sasai et al. *Stimulus triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency*. Nature 2014;30:641-7.
5. [www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/standard-evaluation-protocol-sep-2009-2015](http://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/standard-evaluation-protocol-sep-2009-2015)

## 2016

dr. C. Hilders *vice-voorzitter*

Het debat over vrije artskeuze was nog niet voorbij of minister Edith Schippers van Volksgezondheid sloot een akkoord met de regeringspartijen. Zorgverzekeraars krijgen vanaf 2016 meer mogelijkheden om hun verzekerden naar artsen te sturen waarmee ze een contract hebben. Zo komt er naast de bestaande restitutiepolis, die alle zorg vergoedt, en de naturapolis, die de zorg van niet-gecontracteerde zorgaanbieders voor 80% vergoedt, een derde verzekering: een goedkopere polis die alleen de zorg van zorgaanbieders onder contract vergoedt.

Wacht even, hoor ik u denken... het was toch 2015 waarin alles anders zou worden?! In ieder geval hebben we het dan over de regie van de medisch specialist: de zorgprofessional die nog steeds zijn *drive* haalt uit professionele autonomie, vakbekwaamheid en de beste zorg levert voor de patiënt. De medisch specialist die hoogst noodzakelijk blijft om het steeds complexere zorgsysteem te verbinden en het steeds maar weer centraal stellen van waardecreatie voor de patiënt, gericht op kwaliteit veiligheid en doelmatigheid.

Onze overtuiging dat de regie bij de zorgprofessionals hoort te liggen, werd nog eens onderschreven in de afgelopen Algemene Ledenvergadering in Leeuwarden, waar 90% van de leden het belang van het syngietraject liet zien. Als gynaecologen hebben we ook hierin het voortouw genomen en onze voortuitziende blik getoond op een komende werkelijkheid

en hoe hiermee om te gaan. Als vooruitstrevende wetenschappelijke vereniging het belang van eigen regie onderschrijven, in een dynamisch krachtenveld van verschillende partijen die zich bemoeien met de zorg.

Wordt dan 2016 het nieuwe 2015?! Ik dacht het niet! Door het invoeren van de zorgverzekeringswet en de versoepeling van artikel 13, staat de vrije artskeuze onder druk. De nadelen van deze zorgverzekeringswet beginnen dus voelbaar te worden. Meer sturing door zorgverzekeraars leidt per definitie tot minder vrijblijvende autonomie van artsen en minder keuzevrijheid voor patiënten. Alles in het kader van meer aandacht voor kwaliteit en doelmatigheid. Maar wordt dit in de dagelijkse realiteit wel werkelijkheid? Met ander woorden: is de zorgverzekeraar wel echt gericht op waardecreatie voor de patiënt en de alom geprezen solidariteit binnen ons Nederlandse zorgsysteem? Kortom, 2015 is nodig om de regie van de gezondheidszorg te laten bij medisch specialist en patiënt.

Als de regie van de zorg in die spreekkamer blijft, zijn de zorgkosten dan nog te beteugelen? Iedere gynaecoloog begrijpt dat door voortdurend groeiende zorguitgaven de kostenbeheersing in de zorg absolute noodzaak is. Wij nemen hier, zoals ook andere wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties, onze verantwoordelijkheid in, door de vereiste kostenbesparingen te realiseren via verbeteringen in doelmatigheid. Als NVOG zijn wij hierin een expliciet voorbeeld met het als eerste implementeren van effectiviteitsstudies waarmee jaarlijks miljoenen euro's bespaard kunnen worden.

Ook de patiënt is zich langzaam bewust aan het worden van het feit dat de gezondheidszorg niet gratis is en dat daar een verantwoordelijkheid tegenover staat. Het coachen van de patiënt hierin, het vragen wat de patiënt eigenlijk wil en het betrekken van de patiënt in het proces, het toepassen van 'gedeelde besluitvorming' zijn ontwikkelingen die de zorg niet alleen beter maken, maar vooral ook doelmatiger. Daarbij is de patiënt, door toegenomen transparantie in kwaliteit van zorg en zorgverlener, prima in staat om te kiezen voor de beste en impliciet ook meest doelmatige zorg. Zijn hier dan nog restricties en regels voor nodig?

Het heeft het bestuur van de NVOG in ieder geval weer tot denken aangezet... de beste zorg voor de vrouw geboren laten worden....maar dan wel als je zelf mag kiezen waar en met wie!

**FOKKE & SUKKE**  
MOGEN NIET MEER HUN EIGEN  
ZORGVERLENER KIEZEN

MOET JE HOOGZWANGER  
NAAR EEN KRAAMKLINIEK....

HELEMAAL IN  
DAT ACHTERLIJKE  
BETHLEHEM!



## Veel tijdelijke functies voor jonge klare gynaecologen

Verschillende opiniebladen kopten ruim een week geleden dat de uitstroom van jonge medisch specialisten naar het buitenland vervijfvoudigd is. Dit is op basis van een enquête, gehouden onder 1322 jonge klaren, die jaarlijks door De Jonge Specialist (DJS) wordt gehouden.\* De resultaten van deze enquête zijn ook uitgesplitst per specialisme. De gynaecologie valt gelukkig (nog) niet onder de 'zwaarst getroffen' specialismen, zoals chirurgie of longgeneeskunde. Echter, slechts 49% van de jonge klare gynaecologen heeft een vaste aanstelling. Acht procent leeft van een uitkering en 40% heeft een tijdelijke aanstelling met niet altijd uitzicht op een vaste baan. Twee procent van deze groep vertrekt - ongewenst - naar het buitenland om hun vak uit te kunnen oefenen. Concluderend stelt de DJS dat er een angst heerst dat jonge specialisten hun registratie kwijt kunnen raken en dat de arbeidsmarkt langzaamaan dichtslibt door de lage doorstroming naar vaste banen. Ze roepen de beroepsgroepen op meer FTE's te creëren. Ook zal er naar aanleiding van deze enquête opnieuw overleg worden gevoerd met onder andere overheid en het capaciteitsorgaan om de instroom van nieuwe AIOS te beperken.

\*) [www.dejongespecialist.nl/thema\\_s/beroepsbelangen/jonge-klaren/](http://www.dejongespecialist.nl/thema_s/beroepsbelangen/jonge-klaren/)

## Medische informatie op Wikipedia betrouwbaar?

Het bericht dat medische informatie op Wikipedia onbetrouwbaar is, wordt op Twitter regelmatig verspreid, mede omdat Medisch Contact hierover berichtte. Wikipedia wordt vaak geraadpleegd door zowel artsen als patiënten om medische informatie vlug op te zoeken. Ruim 50% van de medische studenten en artsen zouden Wikipedia veelvuldig aanhalen als informatiebron. In een recente studie\* werd de betrouwbaarheid van de informatie onderzocht. Tien arts-assistenten kregen ieder twee Wikipedia-artikelen gerandomiseerd toegewezen. De opdracht was om elke bewering in dat artikel op juistheid te controleren met behulp van artikelen van bijvoorbeeld PubMed. Het bleek dat negen van de tien artikelen 'feiten' bevatten die niet strookten met de meest recente literatuur.

\*) Hasty et al. Wikipedia vs peer-reviewed medical literature for information about the 10 most costly medical conditions. The Journal of the American Osteopathic Association. Doi: 10.7556.jaoa.2014.035.

## Carl Hamilton onderscheiden

Gynaecoloog Carl Hamilton kreeg vrijdag 20 juni j.l. bij zijn afscheid van het Jeroen Bosch Ziekenhuis een hoge onderscheiding uit handen van de burgemeester van Haaren, mevrouw Jeannette Zwijnenburg. Hij is benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau. Hamilton kreeg de onderscheiding vanwege zijn buitengewone verdiensten lokaal en nationaal voor de gynaecologie en in het bijzonder voor de voortplantingsgeneeskunde.



Hans Jansen fotografie

Hamilton introduceerde diverse nieuwe behandelmethodes en kan op zijn vakgebied worden gezien als een pionier. Zo introduceerde hij de echoscopische follikelmeting in het vruchtbaarheidsonderzoek. Daarnaast was hij één van de pioniers van de IVF in Nederland en was betrokken bij de eerste IVF-baby in Maastricht. Hij was in 1985 de eerste die vaginale echo's maakte met een verlengde abdominale sectorscan en één van de eersten die daarmee IVF ambulante uitvoerde. In 1995 startte hij het IVF-programma in 's-Hertogenbosch. Inmiddels hebben meer dan 1200 kinderen in Den Bosch en omstreken door middel van IVF of ICSI het levenslicht gezien. Niet voor niets hangt er op de polikliniek een baby-shirtje geschonken door een dankbaar ouderpaar met hierop de tekst: 'Made by Doc Hamilton'.

## WHO-update over wereldwijde maternale sterfte

De WHO heeft recent een update gegeven over de oorzaken van maternale sterfte in de wereld. In de systematic review werden 23 studies uit 115 landen geïncludeerd. Deze studies omvatten 60.799 gevallen van maternale sterfte in de periode 2003-09. 73% van alle sterfte was te relateren aan directe obstetrische oorzaken zoals verbloeding (27,1%), hypertensieve aandoeningen (14%) en sepsis (10,7%). Indirecte oorzaken (zoals bijv. HIV) namen rond een kwart van de sterfte voor hun rekening. Wat opviel in deze analyse was dat India en Nigeria samen goed waren voor een derde van de wereldwijde maternale sterfte.

Ref: Lale Say, Doris Chou, Alison Gemmill, Özge Tunçalp et al, Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014;2: e323-33

Voors en tegens

# De verloskondearts

dr. Ellen Nijkamp  
dr. Annemijn Aarts

Het Medisch Centrum Haaglanden (MCH) is in mei 2013, in samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Haagse Bronovo Ziekenhuis, gestart met het opleiden van de eerste verloskondeartsen. Het is een competentiegerichtte opleiding voor basisartsen en bestaat uit vier opeenvolgende modules (verloskamers, verloskunde polikliniek, verloskunde kliniek en neonatologie). Afhankelijk van de behaalde competenties en eerder behaalde ervaring, wordt deze opleiding in twee tot drie jaar afgerond. Nadat de opleiding is afgerond, wordt de verloskondearts voor onbepaalde tijd aangesteld. In Medisch Contact werd al uitgebreid aandacht besteed aan de komst van deze nieuwe zorgprofessional (MC nr.20-15-05-2014 'Nieuw: de verloskondearts'; MC nr.21-22-05-2014 'Lauw welkom voor de verloskondearts'). De reacties uit het land zijn zeer uiteenlopend. Reden voor het NTOG om twee collega's te interviewen om een aantal voor- en tegenargumenten op een rij te zetten.

## Voor

*Dr. Frederique van Dunné, gynaecoloog in MC Haaglanden en opleider verloskondearts.*

MC Haaglanden heeft de intentie om een ANIOS-vrij ziekenhuis te worden. Hier past naast de SEH-arts en de ziekenhuisarts ook de verloskondearts in die de zorg voor de (klinische) patiënt van de huidige ANIOS overneemt. Voor de verloskondearts is er een speciaal curriculum gecreëerd, gericht op de zorg rondom de zwangere vrouw en haar kind. 'Ons ideaal is een vaste groep met weinig wisselingen: een gynaecoloog, verloskondeartsen en klinisch verloskundigen op de werkvloer. Dat noem ik een sterk en breed team' zegt Frederique van Dunné.

Frederique van Dunné vertelt: 'We verwachten een toename van de kwaliteit van zorg en een vast team (weinig verloop). Een ANIOS is een tijdelijke aanvulling op de afdeling. Een verloskondearts kun je het beste zien als een ANIOS die dankzij de verloskundige competenties vele malen beter is dan een gewone ANIOS, en nóg beter omdat zij wél blijven.

Het ideaal is een vaste groep goed opgeleide krachten met weinig wisselingen. Hier heeft de patiënt uiteindelijk de meeste baat bij. Voor de gynaecoloog zal de zorg voor de zwangere patiënt overzichtelijker zijn. Je overlegt altijd met een ervaren kracht met goede, behaalde competenties in tegenstelling tot de huidige situatie met telkens wisselende onervaren ANIOS.'

Volgens Van Dunné zal de komst van de verloskondearts geen probleem zijn voor de rol van de klinisch verloskundige. 'De verloskondearts is een arts en zal samenwerken met de klinisch verloskundige vergelijkbaar met de huidige ANIOS.'

We vroegen haar verder op welke manier de verloskondearts van invloed zou kunnen zijn op de opleiding gynaecologie. 'Door de continuïteit en ervaring van de verloskondeartsen zullen zij een positief aandeel kunnen hebben in met name het eerste jaar van de opleiding van de AIOS. Dit is vergelijkbaar met en complementair aan de taak die veel klinisch verloskundigen nu ook al hebben bij de eerste ervaringen van de AIOS.'

Concluderend stelt ze dat de verloskondearts de plek inneemt van de ANIOS en daarbij een vaste kracht wordt met goede en stabiele kwaliteit. De klinisch verloskundige wordt niet vervangen, zij werkt nu ook al naast de ANIOS en zal dat ook naast de verloskondearts doen. De gynaecoloog blijft verantwoordelijk en superviseert zowel de klinisch verloskundige als de verloskondearts. Met de komst van de verloskondearts zal het aantal ANIOS fors verminderen en mogelijk verdwijnen.

## Tegen

*Dr. Marianne ten Kate-Booij, gynaecoloog, opleider Erasmus MC en voorzitter Raad Opleiding van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)*

Met het oog op de huidige en toekomstige situatie in de verloskundige zorg in Nederland, ziet Marianne ten Kate-Booij meer nadelen dan voordelen aan de komst van de verloskondearts. Dit legt ze uit.

'Allereerst hebben we in Nederland goed gekwalifi-

*Boven dr. Frederique van Dunné  
Onder dr. Marianne ten Kate-Booij*



foto Jeroen Hiemstra



foto Jeroen Hiemstra

ceerde klinisch verloskundigen. Dit zijn uitstekende professionals die in de tweede en derde lijn goede kennis van de pathologie hebben, maar daarbij - vanwege hun professionele achtergrond - bewaken zij altijd de fysiologie. Dat geeft de klinisch verloskundige duidelijke meerwaarde in de verloskundige ketenzorg.' Volgens Ten Kate mist de verloskundearts de brede blik, die bijvoorbeeld een ziekenhuisarts met een brede medische basisopleiding wel heeft. Een verloskundearts biedt volgens haar geen meerwaarde boven een klinisch verloskundige.

Verder, vertelt Ten Kate, wordt er op dit moment landelijk heel intensief nagedacht over het Nederlandse zorglandschap in 2025. Welke professionals hebben we nodig bij een veranderende populatie? 'In dit licht is de timing voor het 'oprichten' van een nieuwe beroepsgroep als de verloskundearts ongelukkig.'

Als derde argument haalt ze aan dat de NVOG en KNOV op dit moment samen met het CPZ druk bezig zijn om de lokale verloskundige ketenzorg zoveel mogelijk te ontschotten. 'Daarbij is er geen behoefte om dan een nieuwe professional in de vorm van een verloskundearts te positioneren.'

Ook haar vroegen we wat de eventuele invloed van de komst van de verloskundearts op de opleiding tot gynaecoloog zou kunnen zijn. Ze stelt dat de klinisch verloskundigen aan jonge AIOS veel kunnen leren. Bovendien is het niet duidelijk hoe de taakafbakening zal zijn tussen AIOS en verloskundearts. Wie heeft de regie op de verloskamers op het moment dat een AIOS en verloskundearts samen op een verloskamer werken?

Tot slot noemt Ten Kate nog als argument dat in de huidige periode, de jonge klare gynaecologen die geen baan hebben, prima ingezet zouden kunnen worden als tijdelijke chef de clinique. Met het oog daarop is het niet gepast en niet logisch om nu een nieuwe beroepsgroep als de verloskundearts in het leven roepen.



### 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](http://www.ntog.nl) en doe mee!

**De verloskundearts is van toegevoegde waarde voor de opleiding Verloskunde & Gynaecologie**



Klinisch verloskundige verbindende factor

# Leidraad voor een protocol voor de positie van klinisch verloskundigen

J.M. Betlem KNOV

J.C.A. Droog MBA KNOV

R.M.A. Hakkenberg MPA KNOV

dr. H.R. Iedema KNOV

dr. A.J. van Loon NVOG

prof. dr. S.G. Oei NVOG

drs. G.C. Rijninks KNOV

**Landelijk is er nog geen formele regeling voor de positie en de rol van klinisch verloskundigen. Er is discrepantie tussen de bekwaam- en bevoegdheden van een verloskundige zoals zij nu wordt opgeleid en wat zij doet als zij werkzaam is in de tweede lijn. Met de Leidraad voor protocol positie klinisch verloskundigen kan elk ziekenhuis zelf de organisatie van patiëntgebonden werkzaamheden beschrijven en de verantwoordelijkheidsverdeling tussen de gynaecoloog en klinisch verloskundige organiseren.**

Al meer dan een halve eeuw werken er verloskundigen in ziekenhuizen. Het eerste ziekenhuis was het toenmalige Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam; de Utrechtse vrouwenkliniek volgde een aantal jaren later. Anno 2014 zijn er bijna 900 verloskundigen werkzaam in ziekenhuizen in Nederland. Dit betekent dat ruim een vierde van de verloskundigen het vak uitoefent binnen de muren van een ziekenhuis.

Landelijk is er nog geen formele regeling voor de positie en de rol van klinisch verloskundigen. Die positie, de werkervaring en het opleidingsniveau van deze verloskundige professionals verschilt onderling dan ook aanzienlijk. Op dit moment is de klinisch verloskundige afhankelijk van wat er lokaal in het ziekenhuis voor en door haar georganiseerd en geregeld is. Er blijkt vaak onduidelijkheid te bestaan over verantwoordelijkheden en bevoegdheden. Dit is onwenselijk voor zowel andere zorgverleners als voor patiënten en kan een risico vormen voor de kwaliteit van zorg en voor de patiëntveiligheid.

Er is discrepantie tussen de bekwaam- en bevoegdheden van een verloskundige zoals zij nu wordt opgeleid en wat haar taken zijn in de tweede lijn. Deze discrepantie wordt ervaren door klinisch verloskundigen zelf en door gynaecologen en verpleegkundigen met wie zij werkt.

In 2007 is door de NVOG en KNOV een werkgroep gestart met als opdracht de positie van de klinisch verloskundige te beschrijven. Het belang daarvan werd ook in politiek Den Haag onderschreven.<sup>1</sup> De werkgroep kwam in 2010 met het *KNOV-NVOG Eindrapport Werkgroep Klinisch Verloskundigen*, waarin de formele positie van de klinisch verloskundige in juridische context, de plaats in de organisatie, de kwaliteit van zorg, de competenties, de eindtermen voor opleiding en het beoogde niveau beschreven staan.<sup>2</sup>

In het rapport geven de beide beroepsgroepen aan te kiezen voor positionering via de route van Artikel 14/15 Wet BIG. Dit houdt in dat er een nieuw specialistenregister wordt aangevraagd voor het specialisme Klinisch Verloskundige bij de Minister van VWS. Hierdoor wordt de beroepsgroep *klinisch verloskundige* formeel erkend en juridisch beschermd. Om toe te kunnen treden tot dit register moet de klinisch verloskundige voldoen aan de eisen die geformuleerd zijn voor het beroepsprofiel en het daarop aansluitende opleidingsprofiel. Dit doet het meeste recht aan de huidige rol en de positie van de klinisch verloskundige in de geboortezorg. Het niveau van deze nieuwe specialisatie moet minimaal HBO-master zijn.

De klinisch verloskundige begeleidt dan zelfstandig patiënten met een verhoogd risico, mits voor die categorie patiënten de zorg protocollair is vastgelegd en de gynaecoloog verantwoordelijk is voor de inhoudelijke protocollen en de multidisciplinaire overlegstructuur. Het verlenen van niet of deels protocollair vastgelegde zorg aan patiënten met complexere medische problematiek vindt altijd plaats onder (beperkte of strenge) supervisie van de gynaecoloog.

### Stuurgroep Klinisch Verloskundigen

Als vervolg op het eindrapport hebben het KNOV- en NVOG-bestuur een Stuurgroep Klinisch Verloskundigen ingesteld, die de volgende opdrachten kreeg:

- 1 Ontwerp een leidraad voor het formaliseren van de rol, plaats en positie van de klinisch verloskundige binnen de wet- en regelgeving in de ziekenhuissetting.
- 2 Stel een beroeps- en opleidingsprofiel klinische verloskundige op.
- 3 Neem stappen die nodig zijn voor het opzetten van een specialistenregister.

### Leidraad voor Protocol positie klinisch verloskundige

De leidraad voor *Protocol positie klinisch verloskundige* is inmiddels gereed.<sup>3</sup>

Hiermee kan elk ziekenhuis zelf de organisatie van patiëntgebonden werkzaamheden beschrijven. De leidraad geeft handvatten voor de verdeling van verantwoordelijkheden tussen de gynaecoloog en de klinisch verloskundige, onder meer voor het opstellen van protocollen. Een duidelijke regeling van de positie van de klinisch verloskundige en een expliciete verdeling van verantwoordelijkheden tussen de gynaecoloog en de klinisch verloskundige zijn randvoorwaarden voor verantwoorde dienstverlening. Ziekenhuizen zijn op grond van artikel 3 van de Kwaliteitswet Zorginstellingen hiervoor verantwoordelijk.

Dit betekent dat met deze leidraad elk ziekenhuis, en dus de afdeling verloskunde, kan nagaan wat er al wel en wat nog niet geregeld is, bijvoorbeeld:

- Is er een functieomschrijving?
- Is de positie van de klinisch verloskundige opgenomen in het organisatie-organogram?
- Zijn er afspraken gemaakt over de bekwaam- en bevoegdheden en worden deze goed gedocumenteerd en geëvalueerd (bijvoorbeeld in de jaarsprekken)?
- Is de protocollaire zorg vastgelegd?
- Is, bij niet-protocollaire zorg, vastgelegd welke mate van supervisie nodig is?

Als bovenstaande nog niet (geheel) geregeld is, moet dat alsnog worden gedaan. Daarna dient met enige regelmaat te worden nagegaan of herziening nodig is. De leidraad is bedoeld als hulpmiddel om de positie van de klinisch verloskundige te verduidelijken en te verstevigen in alle opzichten, totdat er een specialistenregister is. Zo kan de kwaliteit van zorg worden verbeterd en is er ook in juridische zin een eenduidige landelijke normering die aansluit op de huidige situatie in de klinieken.

De Stuurgroep is zich bewust van het feit dat de implementatie in veel ziekenhuizen een forse tijdsinvestering vraagt. De KNOV en NVOG gaan op regio-



naal niveau voorlichtingsbijeenkomsten organiseren over de leidraad en het te volgen implementatietraject. Leden van de Stuurgroep gaan participeren in deze bijeenkomsten.

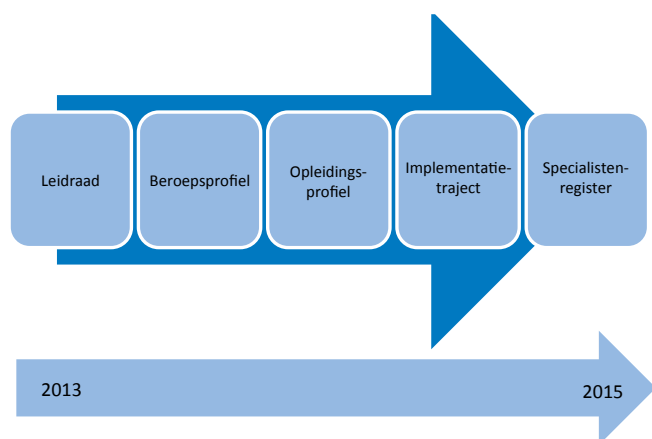
### Beroepsprofiel

Er is inmiddels ook een *Beroepsprofiel klinisch verloskundige* ontwikkeld, dat door beide beroepsverenigingen is goedgekeurd.<sup>4</sup> Het is van toepassing op verloskundigen werkzaam in academische ziekenhuizen, opleidings- en perifere ziekenhuizen. Het beschrijft de kern van het beroep van de klinisch verloskundige en geeft aan waar haar competenties moeten worden uitgebreid om haar taken binnen de kliniek adequaat uit te kunnen voeren. Dit beroepsprofiel vormt de basis voor het opleidingsprofiel klinisch verloskundige en voor de eindtermen van die opleiding.

### Opleidingsprofiel

De werkgroep opleidingsprofiel is nog bezig met de ontwikkeling van het landelijk opleidingsprofiel. Die opleiding moet gaan leiden tot een *HBO-master Klinisch Verloskundige*. Het nieuwe opleidingsprofiel heeft uiteraard consequenties voor de bestaande opleidingen. De verschillende opleidingen zijn vertegenwoordigd in de werkgroep.

De huidige klinisch verloskundigen kunnen toetreden tot het specialistenregister als zij voldoen aan de criteria van het opleidingsprofiel. Het scholing- en bij-



scholingstraject moet nog verder ontwikkeld worden. De gedachte is nu dat er voor de zittende beroepsgroep een assessment wordt ontwikkeld, waarna verloskundigen de benodigde losse opleidingsmodules van de masteropleiding kunnen volgen.

### Specialistenregister

De aanvraag van een specialistenregister is gestart. Dit register regelt het deskundigheidsgebied, het opleidingsniveau en de verantwoordelijkheden met de bijbehorende registratie en accreditatie van de klinisch verloskundige. De officiële titel wordt dan Klinisch Verloskundige, een beschermde specialistentitel. Dit vergt uiteindelijk goedkeuring van de minister.

### Samenvatting

De (juridische) positie van de klinisch verloskundige is in Nederland nog niet goed geregeld, ondanks het feit dat inmiddels meer dan een kwart van de verloskundigen in ziekenhuizen werkt. De KNOV en NVOG hebben samen inmiddels een beroepsprofiel opgesteld en er is een opleidingsprofiel in ontwikkeling. Dit moet leiden tot een specialistenregister voor de, in de toekomst, HBO-masteropgeleide klinisch verloskundige. Het is belangrijk dat ook nu al gynaecologen en klinisch verloskundigen in hun ziekenhuizen komen tot goede afspraken over de positie, bekwaam- en bevoegdheden, protocollaire en niet-protocollaire zorg en supervisie. Als hulpmiddel is daarvoor een leidraad ontwikkeld door de beroepsgroepen gezamenlijk.

### Trefwoorden

Klinisch verloskundige, (juridische) positie, specialistenregister, beroepsprofiel, opleidingsprofiel

### Summary

Despite the fact that more than a quarter of all Dutch midwives work clinically, the legal regulation of these 'clinical' midwives is not optimal. However, the regulation of community midwives, that constitute three quarters of the midwifery workforce, is

### Conclusie

De klinisch verloskundige in de huidige vorm gaat verdwijnen. De toekomstige Klinisch Verloskundige zal aan de eisen van het Specialistenregister moeten voldoen. Het is goed om hier zowel als individueel klinisch werkend verloskundige, gynaecoloog en of als afdeling verloskunde alvast over na te denken. Het streven van de beide beroepsgroepen is om u nauwgezet op de hoogte te houden van de ontwikkelingen en waar nodig praktijkondersteuning te bieden. De komende jaren moet nog veel werk verzet worden om al deze doelen te bereiken. De verloskundigen en gynaecologen in de KNOV-NVOG Stuurgroep Klinisch Verloskundigen werken al langer samen voor de positie van de klinisch verloskundigen en blijven dit met enthousiasme doen.

### Referenties

1. Motie Schermers c.s. kamerstuk 29 323, nr. 52, 2008;=
2. KNOV-NVOG, Eindrapport Werkgroep Klinisch verloskundigen, Utrecht, april 2010
3. De leidraad voor protocol positie klinisch verloskundigen is te downloaden op de [www.KNOV.nl](http://www.KNOV.nl) onder de rubriek samenwerking en [www.NVOG.nl](http://www.NVOG.nl) onder de rubriek vakinformatie; richtlijnen, standpunten, modelprotocollen enz.
4. Het beroepsprofiel klinisch verloskundigen is te downloaden op de [www.KNOV.nl](http://www.KNOV.nl) onder de rubriek samenwerking.

well regulated in the Netherlands. For this reason the Royal Dutch Organisation of Midwives (KNOV) and the Dutch Organisation of Obstetricians and Gynecologists (NVOG) have decided to develop professional competencies as well as a training profile specifically for clinical midwives. In the near future this should lead to a registered Clinical midwife Master. For the time being it is important that obstetricians in hospitals have clear agreements with clinical midwives about the position, qualifications, responsibilities as well the supervision. A guideline to support obstetricians and clinical midwives in the field has been developed by the joint professional organisations.

### Keywords

Clinical midwife, KNOV-NVOG committee, guidance for protocol position clinical midwife, legal position Register of specialists, professional profile, educational profile

### Contactpersoon

R.M.A. Hakkenberg e [rhakkenberg@knov.nl](mailto:rhakkenberg@knov.nl)

### Belangenverstrengeling

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

## Leidraad voor protocol positie klinisch verloskundigen

# Commentaar

prof. dr. Jan G. Nijhuis *hoofd afd ob/gyn, MUMC, Maastricht*

Betlem et al. beschrijven op heldere wijze de lange weg naar een nieuw, officieel erkend specialisme, namelijk de klinisch verloskundige. De NVOG heeft in haar standpunt in 2005 al aangegeven hoe groot het belang is van een goed opgeleide klinisch verloskundige. In dezelfde periode is ook aangegeven dat de verloskundige die een baring in de eerste lijn begeleidt, niet de tweedelijnszorg kan of mag verrichten, hoe 'handig' dat soms ook leek. Dit noemden we de 'verlengde-arm-constructie' die potentieel gevaarlijk is voor de barende vrouw. Ook anno 2014 is deze constructie nog steeds onacceptabel.

Het is heel goed dat nu gewerkt wordt aan de opleiding en de erkenning van een klinisch verloskundige op HBO-niveau. De klinisch verloskundige heeft immers onder andere meer inzicht nodig in de problematiek van zwangerschappen met een hoger risico en in de problematiek van foetale bewaking. Zo zijn er al (veel) klinisch verloskundigen die onder meer microbloedonderzoek en kunstverlossingen verrichten.

Ik ben benieuwd of ook overwogen wordt of de studenten van de Academie Verloskunde kunnen gaan kiezen voor een tweede afstudeerrichting, zodat al vroeg in de opleiding het beroep 'klinisch verloskundige' gekozen kan worden. Dat zou betekenen dat in de laatste periode van de opleiding een splitsing ontstaat. Dit voorkomt dan ook dat zij, na een gedegen opleiding tot verloskundige, nog veel additionele studietijd kwijt zijn, nog los van de financiering daarvan. Ook zal zich de vraag voordoen of er een 'grandfather'-principe gaat bestaan voor de klinisch verloskundigen die al jaren werkzaam zijn in een ziekenhuis, maar de formele erkenning niet hebben omdat het register nog niet bestaat.

Het artikel laat nog niet zien wat de mogelijkheden voor de klinisch verloskundige zijn om nog (gelijktijdig) in de eerste lijn te werken... waarschijnlijk geen. Immers, net als een gynaecoloog, zal de klinisch verloskundige zich niet meer gemakkelijk voelen bij de begeleiding van de eerstelijnsbaring thuis of poliklinisch, zonder dat zij kan terugvallen op de technieken die in de tweede lijn gebruikt worden. Ook kun je als regel maar in één specialistenregister ingeschreven worden, en dat betekent dat de klinisch verloskundige een definitieve keuze maakt.

Tenslotte zal de vraag zich voordoen hoe de opleiding

tot klinisch verloskundige eruit ziet als een ervaren verloskundige besluit zich te gaan 'omscholen'. Mogelijk gaat zich ook de omgekeerde vraag voordoen: kun je als klinisch verloskundige 'uitgeschreven' worden om je opnieuw te laten registreren als 'verloskundige'?

Alles bij elkaar genomen een prima initiatief van de KNOV en de NVOG! Mijn opmerkingen daarbij dienen daarom alleen als opbouwend opgevat te worden en de vragen die ik stelde zullen zeker beantwoord gaan worden. En, tenslotte, het leidt geen twijfel dat zo een groter doel bereikt wordt: de zwangere wordt hier immers beter van!



prof. dr. Jan Nijhuis

### Contactpersoon

prof. dr. Jan G. Nijhuis,  
hoofd afd ob/gyn, MUMC, Grow School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht.  
e jg.nijhuis@mumc.nl

### Belangenverstrengeling

Er is geen enkele belangenverstrengeling.



## Nieuwe evidence-based adviezen voor de dagelijkse praktijk

# Preoperatief onderscheid maken tussen benigne en maligne adnexpathologie

**J. Kaijser** MSc, arts-onderzoeker en AIOS obstetrie en gynaecologie, UZ Leuven, België

**dr. A. Sayasneh** MRCOG, fellow gynaecologische-oncologie\*

**K. van Hoorde** MSc, biostatisticus, KU Leuven, België

**dr. S. Ghaem-Maghami** FRCOG, gynaecologisch-oncoloog\*

**prof. dr. T. Bourne** FRCOG, gynaecoloog\*

**prof. dr. D. Timmerman** gynaecoloog, UZ Leuven, België

**prof. B. Van Calster** medisch statisticus, KU Leuven, België

\*) Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Imperial College, Londen, Verenigd Koninkrijk

In de dagelijkse praktijk staan gynaecologen regelmatig voor een diagnostisch dilemma als een ovariale cyste of tumor wordt vastgesteld. Wat is de aard van de afwijking? Moet ik wel opereren? En zo ja, verwijs ik de patiënt naar een oncologisch centrum of opereer ik zelf? Momenteel wordt in veel landen de Risk of Malignancy Index (RMI) van Ian Jacobs uit 1990 gebruikt om het onderscheid te maken tussen een benigne en een maligne vergroot ovarium. Onlangs verscheen er een nieuwe systematische review en meta-analyse die bestaande en meer recente predictiemodellen en beslisregels met elkaar heeft vergeleken voor diagnostiek naar ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexpathologie. Hieronder bespreken wij de belangrijkste bevindingen uit dit onderzoek in een bredere context met nieuwe aanbevelingen voor de klinische praktijk.

### Het klinisch probleem

Ovariële tumoren of cysten komen veelvuldig voor, bij vrouwen van alle leeftijden, in de dagelijkse gynaecologische praktijk en vormen een belangrijke indicatie voor chirurgisch ingrijpen.<sup>1</sup> Het invasief ovariumcarcinoom blijft echter een aandoening met een relatief lage incidentie. In de periode 2001-2011 wisselde de incidentie tussen de 1200 en 1400 nieuwe gevallen per jaar in Nederland ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).<sup>2</sup> Hoewel dus à priori de meeste tumoren goedaardig zijn<sup>3</sup>, blijft het belangrijk onderscheid te kunnen maken tussen een goedaardige of een kwaadaardige tumor. Onnodige stadiëringsonderzoeken, angst en morbiditeit door te radicaal chirurgisch ingrijpen zijn belangrijke risico's voor patiënten met een cyste die ten onrechte als kwaadaardig wordt bestempeld, terwijl de gevolgen van het niet herkennen van kanker grote invloed kunnen hebben op de individuele prognose.<sup>4,5</sup> Voor benigne adnextumoren kan een afwachtende houding of een minimaal-invasieve chirurgische benadering, die tevens gepaard

gaat met minder morbiditeit, en bijkomend mogelijkheden biedt tot fertiliteitspreservatie, meestal worden gerechtvaardigd.<sup>6,7</sup> Patiënten met een ovariumcarcinoom kunnen het beste worden behandeld door een ervaren gynaecologisch-oncoloog, liefst in hoogvolume klinische centra, die specialistische oncologische zorg verlenen.<sup>8</sup> Het blijkt echter dat minder dan de helft van alle patiënten met ovariumcarcinoom in Europa de juiste specialistische zorg krijgt aangeboden.<sup>9</sup> Dit kan mede worden verklaard door het ontbreken van een effectieve triagestrategie.<sup>10</sup>

### Risk of Malignancy Index

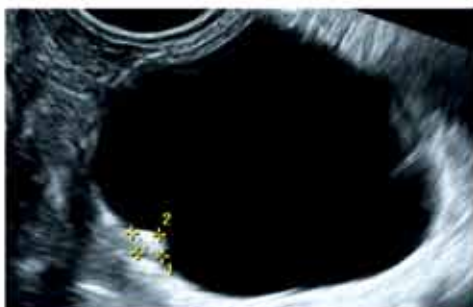
Voor een diagnostisch onderscheid tussen benigne of maligne adnexpathologie kan men gebruik maken van patiëntkenmerken, serumtumormarkers, transvaginale echoscopie en aanvullende beeldvormende technieken zoals CT en MRI. Veel van deze parameters worden gecombineerd in predictiemodellen die zijn ontwikkeld voor diagnostiek van ovariumcarcinoom bij vrouwen met gekende pathologie. Tot op heden bestaat er nog geen universeel geaccepteerd model voor toepassing in de dagelijkse praktijk, hoewel de RMI van Ian Jacobs in veel landen wordt aanbevolen voor het onderscheiden van een benigne en een maligne vergroot ovarium.<sup>11</sup> Deze test berekent op basis van echoscopische bevindingen (in het bijzonder de aan- of afwezigheid van een multiloculaire afwijking, solide componenten, bilaterale afwijking, ascites en intra-abdominale metastasen), de menopauzale status en serum-CA-125-concentratie het risico op ovariumcarcinoom.<sup>11</sup> Vrouwen met een RMI-score boven 200 worden normaliter verwezen naar een gynaecologisch-oncoloog voor verdere behandeling. Inmiddels zijn er drie modificaties (RMI 2-4) verschenen van het originele algoritme (RMI 1) uit 1990.<sup>12-14</sup>



B1. Unilocular cyst



M1. Irregular solid tumor



B2. Presence of solid components with largest diameter <7 mm



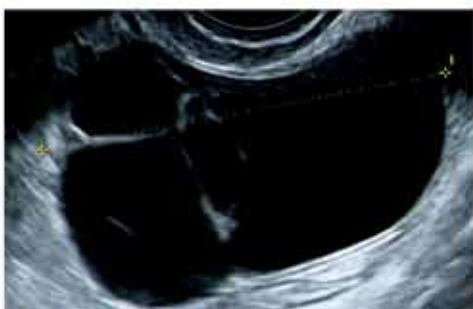
M2: Presence of ascites



B3. Presence of acoustic shadows



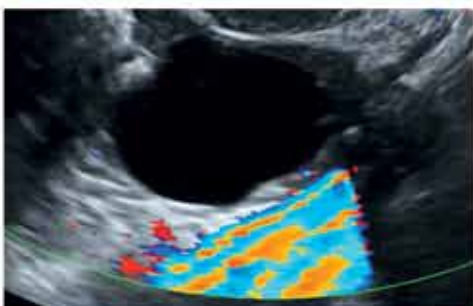
M3. At least four papillary structures



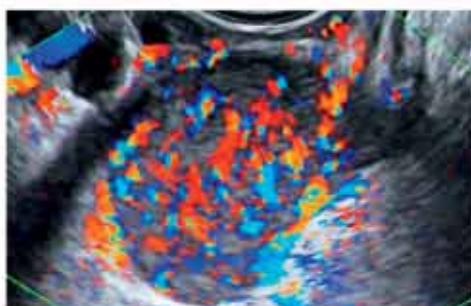
B4. Smooth multilocular tumor, with largest diameter < 100 mm



M4. Irregular multilocular solid tumor with largest diameter  $\geq$  100 mm



B5. No blood flow (color score 1)



M5. Very strong blood flow

**Figuur 1. Goedaardige (B1-B5) en kwaadaardige (M1-M5) echoscopische kenmerken van adnextumoren toegepast in de IOTA Simple Rules.**

Afbeelding overgenomen met toestemming uit Kaijser J et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Jan;41(1):9-20.

Een adnextumor wordt geclassificeerd als kwaadaardig volgens de regels als minstens één echoscopisch M-kenmerk en geen van de echoscopische B-kenmerken aanwezig zijn en vice versa voor een benigne classificatie. Als er geen echoscopische B- of M-kenmerken aanwezig zijn of indien er zowel B als M-kenmerken aanwezig zijn in een tumor dan kunnen de regels niet worden toegepast (inconclusief) en moet een andere test worden gebruikt.

De belangrijkste voordelen van RMI zijn onmiskenbaar de eenvoud en gebruiksgemak, het ontbreken van een noodzaak van computers of mobiele applicaties voor risicoberekening, en het universele karakter. Echter, door de afhankelijkheid van serum CA-125 is, in een aantal gevallen een onmiddellijke diagnose op de polikliniek niet altijd mogelijk, en wordt de testuitslag van dit algoritme in belangrijke mate beïnvloed door de concentratie van deze tumormarker. Dit heeft geleid tot een eerder beperkte toepasbaarheid van RMI voor differentiatie van adnexpathologie bij voornamelijk premenopauzale vrouwen.<sup>15</sup> Dit valt te verklaren door de distributie van benigne en maligne ovariële tumoren binnen deze groep vrouwen, en hun expressie van serum CA-125. Borderline tumoren en stadium-1-invasieve kankers worden relatief vaker gezien bij premenopauzale vrouwen dan bij postmenopauzale vrouwen.<sup>16,17</sup> In de gecombineerde dataset van de International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studiefases 1, 1b en 2 (n=3511) bleek dat in premenopauzale vrouwen 56% van alle borderline tumoren en 44% van alle stadium-1-invasieve kankers een normale CA-125-waarde had (afkapwaarde >35U/mL).<sup>17</sup> In de groep postmenopauzale patiënten bedroegen deze percentages respectievelijk 47 en 36.<sup>17</sup> Daarnaast worden ook relatief meer benigne afwijkingen gezien bij premenopauzale vrouwen, terwijl gekend is dat veel goedaardige tumoren of aandoeningen die het pelvisch peritoneum irriteren (bijvoorbeeld endometriose, myomen, zwangerschap, infectie en chirurgie) CA-125-concentraties juist fout-positief kunnen verhogen<sup>18</sup>, en zo kunnen leiden tot hoge RMI-scores. In dezelfde IOTA-dataset (n=3511) bleek dat 33% van alle benigne afwijkingen bij premenopauzale vrouwen een CA-125-waarde had boven de 35 U/mL, en zelfs 11% een waarde had boven de 100 U/mL.<sup>17</sup>

De huidige aanbevelingen voor het gebruik van RMI in zowel nationale en internationale wetenschappelijke richtlijnen<sup>19-21</sup> zijn veelal gebaseerd op de resultaten van systematische reviews die alleen de literatuur tot aan 2009 kritisch hebben geëvalueerd.<sup>22,23</sup> De ontwikkeling van predictiemodellen voor het onderscheiden van adnexpathologie staat echter niet stil, maar is continu onderhevig aan voortschrijdende innovatie. In de laatste vier tot vijf jaar zijn dan ook interessante nieuwe modellen ontwikkeld en extern gevalideerd, sommige met veelbelovende resultaten. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld werd door de groep van Richard Moore de Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) ontworpen, die serum CA-125 combineert met humaan epididymis proteïne-4 (HE4), een nieuwe veelbelovende epitheliale tumormarker voor ovariumcarcinoom.<sup>24</sup>

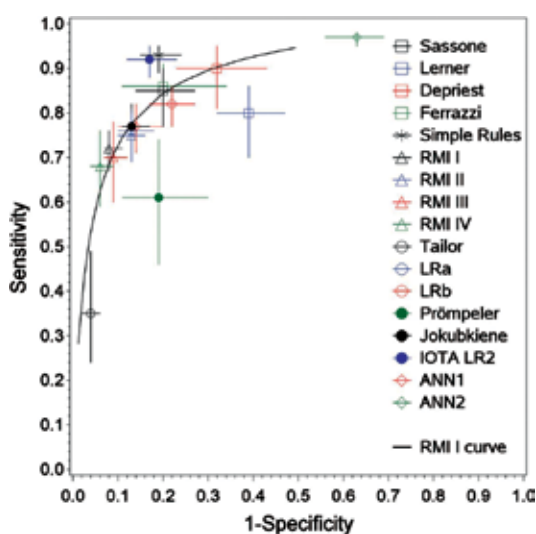
Daarnaast werden enkele echoscopische predictiemodellen en beslisregels (zoals LR2 en Simple Rules) ontwikkeld door de IOTA-studie, die alleen adnex-tumoren typeren op basis van de aan- of afwezigheid

van typische echoscopische kenmerken van kanker zonder noodzaak van het bepalen van tumormarkers zoals serum CA-125.<sup>25,26</sup> De echoscopische kenmerken die worden gebruikt in de Simple Rules zijn weergegeven in figuur 1. Het IOTA logistisch regressiemodel LR2 is opgebouwd uit vijf variabelen die de kans op kanker vergroten (leeftijd, ascites, papillaire structuren met vascularisatie, maximale diameter van solied weefsel, en onregelmatigheid van de cystewand) en één variabele die het risico van kanker verlaagt (akoestische schaduwen).<sup>26</sup> Deze modellen zijn met succes extern gevalideerd in meerdere landen, en vele klinische centra, in de handen van gynaecologen en echoscopisten met wisselende expertiseniveaus.<sup>27-34</sup>

In navolging van deze nieuwe ontwikkelingen op het vlak van predictiemodellen voor diagnostiek van ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexpathologie werd door de IOTA-groep onlangs een update<sup>35</sup> (tot 1 oktober 2013) verricht van een bestaande systematische review en meta-analyse uit 2009.<sup>22</sup>

### Nieuwe wetenschappelijke inzichten

In deze recente meta-analyse werden in totaal negentien verschillende predictiemodellen of beslisregels onderworpen aan een kritische evaluatie.<sup>35</sup> Tabel 1 en figuur 2 tonen de gepoolde sensitiviteit en specificiteit met 95% betrouwbaarheidsinterval bij de originele afkapwaarde van elk model dat werd geïncorporeerd in de meta-analyse, behalve voor ROMA en OVA-1 aangezien deze modellen verschillende afkapwaarden hanteren voor pre- en postmenopauzale patiënten.<sup>35</sup> De resultaten van deze modellen zijn terug te vinden in de originele publicatie.<sup>35</sup>



*Figuur 2. Receiver-operating-characteristic (ROC) plot met gepoolde testresultaten van de geïncorporeerde predictiemodellen in de meta-analyse.*

*Overgenomen met toestemming uit Kaijser, J. et al. Hum Reprod Update 2014;20(3):449-62.*

Tabel 1. Gepoolde sensitiviteit en specificiteit met 95% betrouwbaarheidsinterval bij de originele afkapwaarde van de geïncludeerde predictiemodellen in de meta-analyse.

Model	Afkapwaarde	Studies (n)	Centra (n)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
<b>Morphologic Scoring systems</b>					
Sassone	>9	19	19	85 [77 - 90]	80 [73 - 86]
Lerner	>3	9	17	80 [70 - 86]	61 [53 - 68]
Depriest	>5	8	8	90 [81 - 95]	68 [57 - 77]
Ferrazzi	>9	7	7	86 [77 - 91]	80 [66 - 89]
<b>Ultrasound Rules</b>					
Simple Rules	n/a	5	17	93 [89 - 95]	81 [76 - 85]
<b>Risk of Malignancy Indexes (RMI)</b>					
RMI I	200	23	41	72 [67 - 76]	92 [89 - 93]
RMI II	200	15	32	75 [69 - 80]	87 [84 - 90]
RMI III	200	9	19	70 [60 - 78]	91 [88 - 93]
RMI IV	450	3	13	68 [59 - 76]	94 [91 - 96]
<b>Logistic regression models</b>					
Tailor	50%	6	24	35 [24 - 49]	96 [94 - 98]
LRa	25%	3	20	76 [70 - 81]	87 [82 - 90]
LRb	60%	4	21	82 [77 - 86]	78 [73 - 83]
Prömpeler	10%	2	10	61 [46 - 74]	81 [70 - 89]
Jokubkiene	12%	2	20	77 [71 - 82]	87 [83 - 89]
IOTA LR2	10%	3	13	92 [88 - 95]	83 [77 - 88]
<b>Artificial Neural networks</b>					
ANN1	45%	3	20	77 [71 - 82]	86 [80 - 90]
ANN2	60%	4	21	97 [95 - 98]	37 [31 - 44]

Overgenomen met toestemming uit Kaijser, J. et al. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):449-62

RMI-1 werd in 23 afzonderlijke studies in 41 klinische centra bij een afkapwaarde van 200 gevalideerd, en had een gepoolde sensitiviteit van 72% (95%CI: 67-76%) en specificiteit van 92% (95%CI: 89-93%).<sup>35</sup> De eerste validatiestudie van RMI-1 verscheen in 1993. In totaal waren elf van deze 23 studies (48%) retrospectief van aard, waarbij bij de meerderheid (twee op drie) geen blinding is toegepast voor de uitkomst van de referentietest (finale histologie), of waarover in het geheel niet werd gerapporteerd (figuur 3). Voor het verschijnen van de eerste multicentrische IOTA-studies werd de RMI-1 op één studie na alleen in monocentrische studies gevalideerd. Uit tabel 1 blijkt dat er verder geen duidelijk verschil bestaat tussen de gepoolde sensitiviteit en specificiteit van RMI-1 en zijn modificaties RMI-2, RMI-3 en RMI-4.<sup>35</sup>

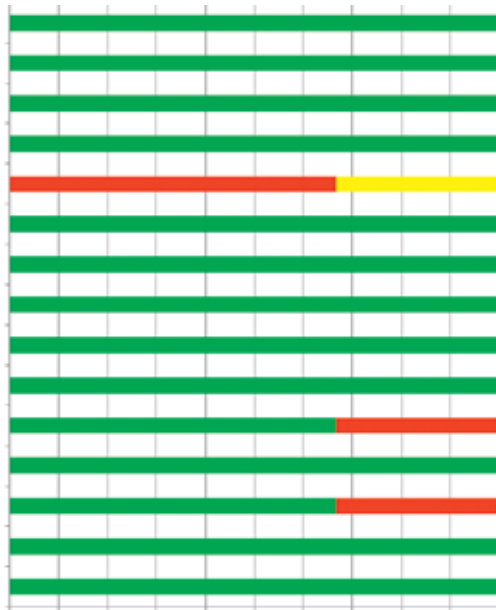
Het IOTA-LR2-model werd sinds 2010 in drie afzonderlijke studies in dertien klinische centra extern gevalideerd.<sup>29,31,33</sup> Bij een afkapwaarde van 10% had het IOTA-LR2-model een gepoolde sensitiviteit van 92% (95%CI: 88 - 95%) en specificiteit van 83% (95%CI 77 - 88%).<sup>35</sup> Alle studies bleken prospectief van aard, met adequate blinding voor de uitkomst (finale histologie) (figuur 3). De IOTA Sim-

ple Rules (tumoren waarop de regels niet van toepassing waren, werden als kwaadaardig geclassificeerd) had een gepoolde sensitiviteit van 93% (95%CI 89 - 95%) en specificiteit van 81% (95%CI 76 - 85%).<sup>35</sup> Deze strategie werd in vijf afzonderlijke studies in zeventien verschillende centra extern gevalideerd.<sup>27,28,31,32,34</sup> 80% van alle studies bleek prospectief van aard, waarbij in drie van de vier studies blinding voor de uitkomst adequaat werd gerapporteerd (figuur 3). De individuele resultaten voor sensitiviteit en specificiteit van de originele validatiestudies voor IOTA-LR2, RMI-1 en Simple Rules worden weergegeven in figuur 4.

Twee multicentrische studies die werden geïncludeerd in de meta-analyse bleken LR2, Simple Rules en RMI-1 te hebben getest op dezelfde populaties en de resultaten te hebben gestratificeerd voor menopauzale status.<sup>31,33</sup> Een meta-analyse van centrumspecifieke data voor deze twee cohorten toonde een gepoolde sensitiviteit en specificiteit bij premenopauzale vrouwen voor LR2 van 85% (95%CI 75 - 91%) en 91% (95%CI 83 - 96%) in vergelijking tot 93% (95%CI 84 - 97%) en 83% (95%CI 73 - 90%) voor Simple Rules en 44% (95%CI 28 - 62%) en 95% (95%CI 90 - 97%) voor RMI-1.<sup>35</sup> De sensitiviteit en specificiteit



LR2



1. Werden de resultaten van de referentietest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de indextest?
2. Werden de resultaten van de indextest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de referentietest?
3. Waren dezelfde klinische gegevens in de studie beschikbaar bij het interpreteren van de indextest, als wanneer de test ook in de praktijk zou zijn toegepast?
4. Werden de redenen om patiënten te excluseren nader toegelicht?
5. Werden onduidelijke testresultaten in de studie gerapporteerd?
6. Was de toegepaste referentietest onafhankelijk van de uitslag van de indextest?
7. Werd voor alle patiënten dezelfde referentietest gebruikt ongeacht de uitslag van de indextest?
8. Werden voor alle patiënten of een randomselectie de indextestresultaten geverifieerd met behulp van een referentietest?
9. Was het tijdsinterval tussen de referentie- en indextest kort genoeg om er zeker van te zijn dat de omstandigheden intussen niet waren veranderd?
10. Is de toegepaste referentietest in de studie betrouwbaar?
11. Was het spectrum van patiënten in de studie representatief voor patiënten die in de praktijk de test ondergaan?
12. Werden opeenvolgende patiënten geïncludeerd in de studie?
13. Betrof het een multicentrische studie?
14. Is de studieopzet prospectief van aard?
15. Werd een 'cohort' van patiënten gebruikt in de studie?

RMI-1



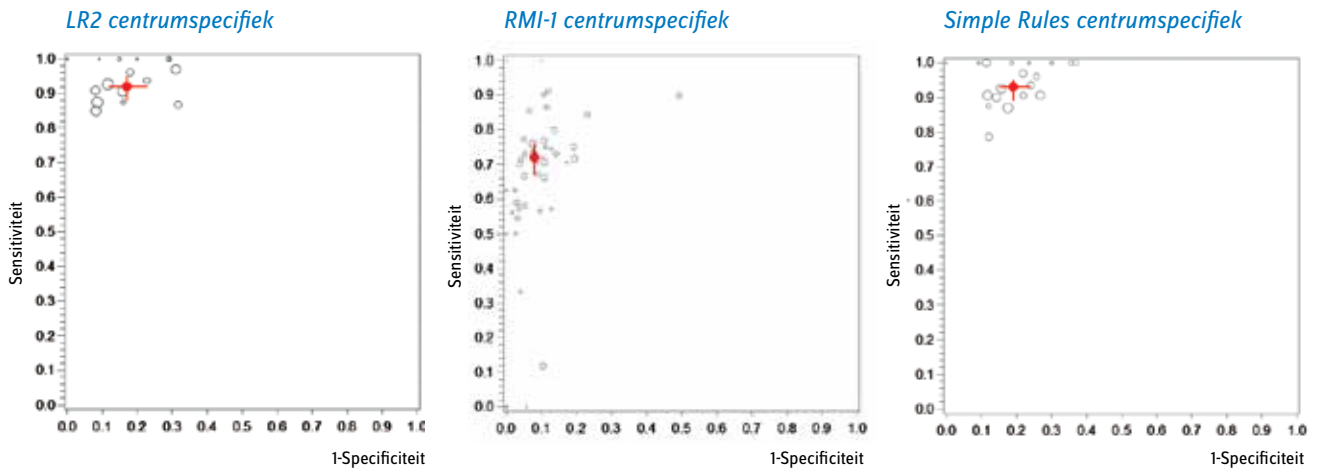
1. Werden de resultaten van de referentietest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de indextest?
2. Werden de resultaten van de indextest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de referentietest?
3. Waren dezelfde klinische gegevens in de studie beschikbaar bij het interpreteren van de indextest, als wanneer de test ook in de praktijk zou zijn toegepast?
4. Werden de redenen om patiënten te excluseren nader toegelicht?
5. Werden onduidelijke testresultaten in de studie gerapporteerd?
6. Was de toegepaste referentietest onafhankelijk van de uitslag van de indextest?
7. Werd voor alle patiënten dezelfde referentietest gebruikt ongeacht de uitslag van de indextest?
8. Werden voor alle patiënten of een randomselectie de indextestresultaten geverifieerd met behulp van een referentietest?
9. Was het tijdsinterval tussen de referentie- en indextest kort genoeg om er zeker van te zijn dat de omstandigheden intussen niet waren veranderd?
10. Is de toegepaste referentietest in de studie betrouwbaar?
11. Was het spectrum van patiënten in de studie representatief voor patiënten die in de praktijk de test ondergaan?
12. Werden opeenvolgende patiënten geïncludeerd in de studie?
13. Betrof het een multicentrische studie?
14. Is de studieopzet prospectief van aard?
15. Werd een 'cohort' van patiënten gebruikt in de studie?

Simple Rules



1. Werden de resultaten van de referentietest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de indextest?
2. Werden de resultaten van de indextest geïnterpreteerd zonder kennis van resultaten van de referentietest?
3. Waren dezelfde klinische gegevens in de studie beschikbaar bij het interpreteren van de indextest, als wanneer de test ook in de praktijk zou zijn toegepast?
4. Werden de redenen om patiënten te excluseren nader toegelicht?
5. Werden onduidelijke testresultaten in de studie gerapporteerd?
6. Was de toegepaste referentietest onafhankelijk van de uitslag van de indextest?
7. Werd voor alle patiënten dezelfde referentietest gebruikt ongeacht de uitslag van de indextest?
8. Werden voor alle patiënten of een randomselectie de indextestresultaten geverifieerd met behulp van een referentietest?
9. Was het tijdsinterval tussen de referentie- en indextest kort genoeg om er zeker van te zijn dat de omstandigheden intussen niet waren veranderd?
10. Is de toegepaste referentietest in de studie betrouwbaar?
11. Was het spectrum van patiënten in de studie representatief voor patiënten die in de praktijk de test ondergaan?
12. Werden opeenvolgende patiënten geïncludeerd in de studie?
13. Betrof het een multicentrische studie?
14. Is de studieopzet prospectief van aard?
15. Werd een 'cohort' van patiënten gebruikt in de studie?

Figuur 3 (links, bladzijde 278). Beoordeling van Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-1) criteria van individuele validatiestudies van achtereenvolgens LR2, RMI-1 en Simple Rules.



Figuur 4. Centrumspecifieke resultaten voor sensitiviteit en specificiteit voor LR2, RMI-1 en Simple Rules. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit met 95% betrouwbaarheidsinterval van LR2, RMI-1 en Simple Rules bij hun originele afkapwaarde zijn weergegeven met een rode markering.

voor LR2, Simple Rules en RMI-1 in postmenopauzale patiënten waren 94% (95%CI 89 - 97%) en 70% (95%CI 62 - 77%), 93% (95%CI 88 - 96%) en 76% (95%CI 69 - 82%), en 79% (95%CI 72 - 85%) en 90% (95%CI 84 - 94%).<sup>35</sup>

### Discussie

De resultaten van deze nieuwe meta-analyse laten zien dat het recente IOTA-LR2-model en Simple Rules ten opzichte van alle andere geïncludeerde modellen op dit moment het best in staat zijn om preoperatief onderscheid te maken tussen de benigne of maligne aard van een adnextumor.<sup>35</sup> Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is veelal gebaseerd op kwalitatief hoogwaardig, prospectief onderzoek met multicentrische designs en adequate blinding conform de Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) criteria.<sup>36</sup>

Deze resultaten weerleggen de conclusies van de eerdere meta-analyse uit 2009, die een voorkeur voor RMI-1 uitsprak.<sup>22</sup> Ondanks het feit dat na de originele publicatie in 1990<sup>11</sup> dit predictiemodel ten opzichte van IOTA LR2 en Simple Rules in meer studies is gevalideerd op een groter patiëntenaantal, is de methodologische kwaliteit en rapportage van veel RMI-validatiestudies ondermaats. Dit valt misschien te verklaren door het feit dat pas in het jaar 2000 kwaliteitsrichtlijnen werden opgesteld voor rapportage van diagnostisch onderzoek (e.g. STARD-richtlijnen (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy studies)), die in 2003 werden gepubliceerd in enkele invloedrijke wetenschappelijke tijdschriften.<sup>37</sup> Momenteel is een ingevulde STARD-checklist dan ook een noodzakelijk item voor veel tijdschri-

ten bij het versturen van een manuscript binnen dit kader. De beschikbare RMI-studies betreffen veelal kleine, retrospectieve validatiestudies zonder blinding voor de uitkomst, terwijl gekend is dat gebrek aan adequate blinding (bijv. kennis van de referentietest) in retrospectieve studies met een relatief subjectieve indextest zoals transvaginale echoscopie, kan leiden tot overoptimistische resultaten van diagnostische accuraatheid.<sup>38</sup>

De resultaten tonen verder een duidelijk voordeel in het gebruik van het IOTA-LR2-model en Simple Rules bij premenopauzale vrouwen tot de leeftijd van vijftig jaar ten opzichte van RMI-1.<sup>35</sup> Binnen deze groep vrouwen bedraagt de gepoolde sensitiviteit van RMI-1 slechts 44% bij een afkapwaarde van 200. Als we dit extrapoleren naar het gemiddelde incidentiecijfer voor het invasief ovariumcarcinoom bij vrouwen tot de leeftijd van vijftig jaar over de periode 2001-2011 van de Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfers-overkanker.nl), mist de RMI ongeveer 104 van de 186 nieuwe gevallen van invasief ovariumcarcinoom per jaar, ten opzichte van 28 voor LR2 en 13 voor Simple Rules.<sup>2</sup> In de groep vrouwen waar het ovariumcarcinoom het meest voorkomt, namelijk vanaf de leeftijd van vijftig jaar, met een gemiddelde incidentie van 1084 nieuwe gevallen per jaar over de periode 2001-2011<sup>2</sup>, is het verschil tussen LR2, Simple Rules en RMI minder duidelijk.<sup>35</sup> Toch zijn beide IOTA-modellen nog steeds beter in het opsporen van kanker (sensitiviteit van 94 en 93% voor LR2 en Simple Rules) bij postmenopauzale vrouwen dan RMI-1 (sensitiviteit van 79%) bij gebruik van de originele afkapwaarden.<sup>35</sup>

Het aanbevelen van een diagnostische test uitsluitend op basis van sensitiviteit en specificiteit, is echter niet altijd goed. Door het gebruik van verschillende afkapwaarden voor verschillende predictiemodellen erkennen wij dat dit de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. De keuze voor een afkapwaarde wordt namelijk bepaald door de waarde die men toekent aan terecht-positieven (TP) versus terecht-negatieven (TN).<sup>39</sup> In het geval dat er een preoperatief onderscheid moet worden gemaakt tussen een goed- of een kwaadaardige afwijking bij vrouwen met een gekende adnexpathologie voorafgaand aan operatief ingrijpen, zijn wij van mening dat een hoge sensitiviteit (>90%) de voorkeur verdient boven specificiteit, aangezien het missen van kanker van belangrijke invloed kan zijn op de individuele prognose.<sup>40</sup> Veelal verkiest men daarom een lage afkapwaarde bij predictiemodellen met een continue uitkomstmaat (10% bij LR2). De keuze voor 200 als afkapwaarde voor RMI-1 binnen dit kader lijkt dus te hoog. Voor een algemene vergelijking van het onderscheidend vermogen van twee diagnostische testen wordt veelvuldig gebruik gemaakt van de oppervlakte (AUC) onder de receiver-operating-characteristics (ROC) curve. In de eerder beschreven twee multicentrische studies bleek er eveneens een significant verschil te bestaan in AUC tussen LR2 en RMI-1.<sup>30,33</sup> In beide studies bedroeg de AUC voor LR2 0,94 en 0,95 versus 0,90 en 0,91 voor RMI-1.<sup>30,33</sup>

### Nieuwe aanbevelingen

Mede gestaafd door de wetenschappelijke resultaten van deze recente meta-analyse, maar eveneens door hun relatieve eenvoud, het gebruiksvriendelijke karakter er van, en de recente ontwikkeling van mobiele applicaties voor de IOTA-modellen voor iOS (*iota models*) en Android voor smartphone of tablet lijkt een nieuwe rol weggelegd voor het IOTA LR2 model of Simple Rules in de dagelijkse gynaecologische praktijk voor de preoperatieve beoordeling van een vergroot ovarium. Dit wordt nog verder ondersteund door recent wetenschappelijk bewijs uit meerdere studies dat laat zien dat beide modellen ook hun betrouwbare testeigenschappen behouden in de handen van gynaecologen en echografisten met eerder beperkte ervaring op het vlak van gynaecologische echoscopie.<sup>27-31,34</sup>

Beide IOTA-strategieën hebben hun eigen voor- en nadelen. Het LR2-model voorspelt absolute risico's op kanker, waarbij de afkapwaarde voor een kwaadaardige diagnose flexibel is en kan variëren naar gelang de klinische context. De Simple Rules lijken eenvoudiger in gebruik, en vereisen geen computer of mobiele applicatie. Enerzijds kunnen beide strategieën worden toegepast om alle tumoren te classificeren, met een vergelijkbare hoge sensitiviteit voor kanker (93-94%) maar relatief lagere specificiteit (83-81%).<sup>35</sup> Anderzijds kunnen de Simple Rules en LR2

worden gebruikt als triage test, waarbij patiënten met tumoren waarop de regels niet toepasbaar zijn, of met een LR2 risico rond de originele afkapwaarde (bijvoorbeeld  $\geq 5\%$  maar  $< 25\%$ ),<sup>41</sup> verwezen worden voor echoscopische beoordeling door een expert in gynaecologische echoscopie. In IOTA-fase-3 bleek dat deze strategie als voordeel heeft dat het aantal fout-positieven afneemt met behoud van een hoge sensitiviteit voor kanker (ongepubliceerde data). Voor een correct gebruik van beide IOTA-modellen in de kliniek blijft het echter essentieel dat men op de hoogte is van de gestandaardiseerde terminologie en definities voor het beschrijven van adnexiële afwijkingen met behulp van transvaginale echoscopie, zoals die zijn opgesteld door de IOTA-groep in hun consensus paper.<sup>42</sup>

### Toekomstperspectief

De hierboven beschreven predictiemodellen of regels geïncorporeerd in de meta-analyse kunnen op dit moment alleen nog maar worden toegepast voor triage voorafgaand aan chirurgie. Het percentage vrouwen met een adnextumor of cyste dat conservatief kan worden behandeld is tot op heden ongekend, evenals de langetermijntoekomst, en mogelijke complicaties (torsie, ruptuur, bloeding, maligne transformatie). Of bijvoorbeeld Simple Rules of LR2 kunnen worden toegepast om een expectatief beleid te rechtvaardigen bij een asymptomatische vrouw met een ovariële cyste en een laag voorspeld risico op kanker (LR2 score  $< 10\%$ , of een goedaardige classificatie met de Simple Rules) is onderwerp van prospectief onderzoek in IOTA-fase 5.

Daarnaast vereist een optimale behandeling van adnexpathologie meer dan alleen een simplistisch onderscheid tussen een vermoedelijk benigne of maligne karakter. In geval van een kwaadaardige diagnose is het namelijk voor gynaecologisch-oncologen juist zeer relevant om te weten of de patiënt in kwestie een ovariële tumor met borderline kenmerken heeft, een vroeg of gevorderd stadium invasief ovariumcarcinoom, of mogelijk toch ovariële metastasen van een andere primaire tumor. Momenteel worden door de IOTA-groep '*polytomous*' of multi-class predictiemodellen ontwikkeld, die in staat zijn om deze verschillende uitkomsten te voorspellen, waarbij wel een rol is weggelegd voor serum CA-125.

## Referenties

- Alcázar, J.L., G. Castillo, M. Jurado et al. *Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women?* Hum Reprod 2005;20(11):3231-4.
- Dutch Cancer Registration (NKR). Consulted on June 27th 2012 through [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).
- Menon, U., A. Gentry-Maharaj, R. Hallett et al. *Sensitivity and specificity of multimodal and ultra-sound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. Lancet Oncol. 2009 Apr;10(4):327-40.
- Yazbek, J., S.K. Raju, J. Ben-Nagi et al. *Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2008;9:124-131.
- Vergote, I., J. de Brabanter, A. Fyles et al. *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma*. Lancet 2001;357:176-82.
- Fanfani, F., A. Fagotti, A. Ercoli et al. *A prospective randomized study of laparoscopy and minilaparotomy in the management of benign adnexal masses*. Hum Reprod 2004;19(10):2367-71.
- Carley, M.E., C.J. Klingele, J.B. Gebhart et al. *Laparoscopy versus laparotomy in the management of benign unilateral adnexal masses*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002;9(3):321-6.
- Woo, Y.L., M. Kyrgiou, A. Bryant et al. *Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review*. Gynecol Oncol 2012;126(2):286-90.
- Verleye, L., I. Vergote & A.G. van der Zee, *Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe*. Eur J Surg Oncol 2010;36 Suppl 1:S108-14.
- Miller, R.W. & F.R. Ueland, *Risk of malignancy in sonographically confirmed ovarian tumors*. Clin Obstet Gynecol 2012; 55(1):52-64.
- Jacobs, I., D. Oram, J. Fairbanks et al. *A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer*. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:922-9.
- Tingulstad, S., B. Hagen, F.E. Skjeldestad et al. *The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals*. Obstet Gynecol 1999;93:448-52.
- Tingulstad, S., B. Hagen, F.E. Skjeldestad et al. *Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses*. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:826-31.
- Yamamoto, Y., R. Yamada, H. Oguri et al. *Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144(2):163-7.
- Kaijser, J., T. Van Gorp, A. Sayasneh et al. *Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm*. Gynecol Oncol 2013;130(2):398-9.
- Van Calster, B., D. Timmerman, T. Bourne et al. *Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125*. J Natl Cancer Inst 2007;99(22):1706-14.
- Van Calster, B., L. Valentin, C. van Holsbeke et al. *A novel approach to predict the likelihood of specific ovarian tumor pathology based on serum CA-125: a multicenter observational study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Nov;20(11):2420-8.
- Sevinc, A., M. Adli, M.E. Kalender & C. Camci, *Benign causes of increased serum CA-125 concentration*. Lancet Oncol 2007;8:1054-1055.
- CRGO richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom beschikbaar via [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl). Datum goedkeuring: 5-12-2012.
- RCOG guideline: *ovarian cysts in postmenopausal women*. October 2003. (Green top 34). Available at: <http://www.rcog.org.uk>. Reviewed 2010.
- NICE clinical guidelines. CG122. *Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer*. Issued: April 2011. Available at: <http://publications.nice.org.uk>.
- Geomini, P., R. Kruitwagen, G.L. Bremer et al. *The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy. A systematic review*. Obstet Gynecol 2009;113:384-394.
- Dodge, J.E., A.L. Covens, C. Lacchetti et al. The Gynecology Cancer Disease Site Group. *Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: A systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol 2012;126(1):157-66.
- Moore, R.G., D.S. McMeekin, A.K. Brown et al. *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol 2009;112:40-6.
- Timmerman, D., A.C. Testa, T. Bourne et al. *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31(6):681-90.
- Timmerman, D., A.C. Testa, T. Bourne et al; *International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group*. J Clin Oncol 2005;23:8794-8801.
- Alcázar, J.L., M.A. Pascual, B. Olartecochea et al. *IOTA simple rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses: prospective external validation*. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42(4):467-71. doi: 10.1002/uo.12485. Epub 2013 Sep 2.
- Hartman, C.A., C.R. Juliato, L.O. Sarian et al. *Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors*. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40(3):360-6.
- Nunes, N., J. Yazbek, G. Ambler et al. *A prospective evaluation of the IOTA Logistic Regression Model (LR2) for the diagnosis of ovarian cancer*. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40(3):355-9.
- Sayasneh, A., J. Kaijser, J. Preisler et al. *A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses*. Gynecol Oncol 2013;130(1):140-6.
- Sayasneh, A., L. Wynants, J. Preisler et al. *Multicenter external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training*. Br J Cancer 2013;108(12):2448-54.
- Timmerman, D., L. Ameye, D. Fischerova et al. *Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group*. BMJ 2010;341:c6839.
- Van Holsbeke, C., B. van Calster, T. Bourne et al. *External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses*. Clin Cancer Res 2012;18(3):815-25.
- Fathallah, K., C. Huchon, A.S. Bats et al. *External validation of simple ultrasound rules of Timmerman on 122 ovarian tumors*. Gynecologie, Obstetrique & Fertilité 2011;39(9):477-81.
- Kaijser, J., A. Sayasneh, K. van Hoorde, S. Ghaem-Maghamsi, T. Bourne, D. Timmerman, B. van Calster *Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update 2014;20(3):449-62.
- Whiting, P., A.W. Rutjes, J.B. Reitsma et al. *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of*



- studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews.* BMC Med Res Methodol 2003;3:25.
37. Bossuyt, P.M., J.B. Reitsma, D.E. Bruns et al. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy.* BMJ 2003;326:41-4.
38. Lijmer, J.G., B.W. Mol, S. Heisterkamp et al. *Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests.* JAMA 1999;11;1061-66.
39. Van Calster, B., A.J. Vickers, M.J. Pencina et al. *Evaluation of markers and risk prediction models: overview of relationships between NRI and decision-analytic measures.* Med Decis Making 2013;33:490-501.
40. Kaijser, J., T. Bourne, L. Valentin et al. *Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies.* Ultrasound Obstet Gynecol 2013 Jan;41(1):9-20.
41. Van Calster, B., D. Timmerman, L. Valentin et al. *Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol.* BJOG 2012 May;119(6):662-71.
42. Timmerman, D., L. Valentin, T.H. Bourne et al. *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group.* Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:500-505.

### Samenvatting

Onderscheid maken tussen benigne en maligne adnexpathologie is essentieel voorafgaand aan operatieve behandeling. Onnodige stadiëringsonderzoeken, morbiditeit of radicaal chirurgisch ingrijpen zijn risico's voor patiënten met een goedaardige tumor die als kwaadaardig wordt bestempeld, terwijl het niet herkennen van kanker de individuele prognose kan beïnvloeden. In een recente systematische review en meta-analyse uit 2014 bleken het International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) logistisch regressiemodel LR2 en de IOTA Simple Rules het beste in staat om een preoperatief onderscheid te maken tussen een benigne of maligne vergroot ovarium op een totaal van 19 verschillende predictiemodellen die extern gevalideerd werden in 96 studies. Deze nieuwe wetenschappelijke bevindingen weerspreken de eerdere aanbevelingen voor de Risk of Malignancy Index (RMI) in een meta-analyse uit 2009.

### Trefwoorden

Ovariumkanker, transvaginale echoscopie, biomarkers, systematisch literatuuroverzicht, meta-analyse

### Summary

Correctly characterizing ovarian pathology is fundamental prior to surgical management. Inappropriate referral to oncology services can lead to unnecessary staging, morbidity or overly radical interventions, whilst the consequences of failing to recognize cancer significantly impact on prognosis. Various prediction models have been developed to assist clinicians to triage patients with ovarian pathology to appropriate treatment pathways. In the most recent systematic review and meta-analysis to address the performance of mathematical models and scoring systems, the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) logistic regression model LR2 and IOTA

Simple Rules for classifying ultrasound images performed best for discriminating between benign and malignant masses out of a total of 19 diagnostic strategies externally validated in 96 studies. This update of a previous meta-analysis led to different conclusions whereas in 2009 that meta-analysis recommended RMI as the primary test to characterize adnexal masses in clinical practice.

### Keywords

Ovarian neoplasm, ultrasonography, biomarkers, systematic review, meta-analysis

### Contactgegevens

Dr. Jeroen Kaijser, Campus Gasthuisberg, Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven, België.  
 e jeroen.kaijser@uzleuven.be  
 f +32-16-344216  
 t +32-16-342297 or +32-16-344201

### Belangenverstrengelingen

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

### Financiële ondersteuning:

KVH wordt ondersteund door een PhD-subsidie van het Vlaamse Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT Vlaanderen). BVC is een postdoctoraal onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO). DT en BVC kregen een projectsubsidie van het FWO (subsidie G049312N) voor het IOTA 5 project. TB en SGM worden ondersteund door het National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre based at Imperial College Healthcare NHS Trust en Imperial College London. De meningen zijn die van de auteur (s) en niet noodzakelijk die van de NHS, de NIHR of het ministerie van Volksgezondheid.

## Preoperatief onderscheid benigne en maligne adnexpathologie

# Redactioneel commentaar

dr. Sam Schoenmakers

In 2013 introduceerde het International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) samenwerkingsverband een gestandariseerde benadering om echoscopische bevindingen van adnexpathologie te omschrijven. Het preoperatief correct inschatten van adnexafwijkingen is belangrijk omdat de consequenties van zowel over- als onderbehandeling van adnexpathologie van belang zijn voor de inschatting van de levensverwachting en toekomstige kwaliteit van leven. In de huidige Nederlandse richtlijn Ovariumcarcinoom uit 2012 wordt de *Risk of Malignancy Index* (RMI) omschreven als een methode waarmee met een sensitiviteit van 70-75% en een specificiteit van 85-90% preoperatief onderscheid kan worden gemaakt tussen een benigne danwel maligne vergroot ovarium. De RMI combineert echoscopische bevindingen met menopauzale leeftijd en de hoogte van het CA-125 in het serum. Echter, het niet correct kunnen inschatten van de aard van de ovariumtumor is een van de redenen waarom momenteel nog steeds meer dan de helft van de Nederlandse vrouwen met een ovariumcarcinoom de juiste specialistische behandeling wordt onthouden.

Het artikel van Kaijser et al. is een recente review en meta-analyse waarin de sensitiviteit en specificiteit van het preoperatief correct voorspellen van benigne danwel maligne adnexafwijkingen van negentien verschillende predictiemodellen wordt vergeleken. Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt tussen de menopauzale status van de vrouwen.

Het IOTA-predictiemodel LR2 en de IOTA-beslisregels *Simple Rules* (SR) laten, met een gepoolde sensitiviteit van respectievelijk 92% en 93%, een duidelijk voordeel zien ten opzichte van onder andere het huidige veelgebruikte RMI met een gepoolde sensitiviteit van 72% (maar ook ten opzichte van de andere predictiemodellen); de gepoolde specificiteiten waren respectievelijk 83%, 81% en 92%. Daarbij zijn de meeste LR2- en SR-studies prospectief van aard, zijn ze geblindeerd voor de uitkomst en zijn de studies in meerdere externe centra gevalideerd. Ook erkennen de auteurs dat het gebruik van verschillende afkappwaarden voor verschillende predictiemodellen onderlinge vergelijking bemoeilijkt. Zij vermelden daarbij dat dit probleem in andere studies ten dele aan de orde is gesteld.

Waarom waren deze IOTA-modellen tot voor kort dan weinig tot niet bekend in Nederland? Ten eerste heeft geen enkel centrum in Nederland (in eerste instantie) deel uitgemaakt van het IOTA-netwerk bij de oorspronkelijke introductie van de regressie-

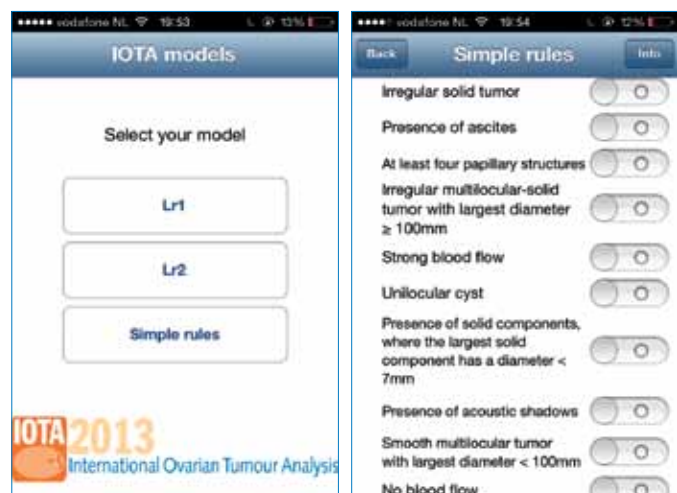
modellen en de externe validatie. Een ander belangrijk aandachtspunt in de IOTA-modellen, is het correct interpreteren van echoscopische bevindingen. In de review wordt meerdere malen vermeld dat recente externe validaties laten zien dat de uitkomsten onafhankelijk zijn van de ervaring van degene die de echoscopie uitvoert. Echter, het merendeel van deze echoscopisten en artsen had meer dan honderd echo's uitgevoerd alvorens deel te nemen aan het onderzoek en werden zij wel voorgelicht over de IOTA-SR en de te herkennen echobeelden.

Maar, aan de andere kant moet men ook in staat zijn echoscopische beelden te interpreteren voor het correct uitrekenen van de RMI. Daarbij zal het gemak (een afkappunt boven of onder de tweehonderd) en de jaren ervaring met de RMI het (helaas?) niet makkelijk maken deze test te verlaten.

Bij de LR2 worden absolute risico's op ovariumkanker berekend, die vervolgens in de klinische context geplaatst moeten worden. Welk risico gaan wij interpreteren als acceptabel en wat vertellen wij de patiënten hierover?

Kortom, hier is het laatste woord nog niet over gezegd. Om echoscopische beelden te leren herkennen en interpreteren is voornamelijk veel praktijkervaring nodig. Het introduceren van de SR en het LR2 in de Nederlandse praktijk is mijns inziens aan te bevelen, al was het maar om onze echoscopische bevindingen op een gestandariseerde wijze te leren omschrijven. De ontwikkeling van IOTA-apps voor de smartphone, het digitale zakboek dat men praktisch altijd bij zich heeft, vergemakkelijkt de introductie van de IOTA-regels. Zie hieronder screenshots van de zeer gebruiksvriendelijke SR- en LR2-app.

*I seriously indicate no potential conflict of interest.*



MEOWS, een hulpmiddel om maternale sterfte te voorkomen

## Modified Early Obstetric Warning System

dr. S.M.I. Kuppens *gynaecoloog, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven*

dr. J.M. Schutte *gynaecoloog, Isala Zwolle*

dr. T.H. van den Akker *AIOS gynaecologie en obstetrie, LUMC Leiden*

drs. N.M.A.A. Engel *anaesthesist MUMC Maastricht*

prof dr. C.J.M. de Groot *gynaecoloog VUMC Amsterdam*

drs. M.H.H.M. Kerkhof *Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch*

dr. N.W.E. Schuitemaker *gynaecoloog, Diaconessenhuis, Utrecht*

dr. J.Stekelenburg *gynaecoloog, Medisch Centrum Leeuwarden*

dr. G.M. Vermeulen *gynaecoloog, Noorderboog Ziekenhuis, Meppel*

dr. J.J. Zwart *gynaecoloog, Deventer Ziekenhuis*

prof. dr. J. van Roosmalen *gynaecoloog, LUMC en VUMC, afd metamedica Auditcommissie Maternale Sterfte*

**Het vroegtijdig herkennen van alarmsignalen kan mensenlevens redden. Gebruik van een systeem zoals het Early Warning System (EWS) stelt verpleegkundigen en artsen in staat sneller in te grijpen wanneer een calamiteit optreedt.<sup>1</sup> Het EWS is gebaseerd op de registratie van een aantal vitale parameters (bloeddruk, pols, ademhalingsfrequentie, zuurstofsaturatie, bewustzijn, temperatuur en urineproductie). Bij een zwangere patiënte is sprake van een andere hemodynamiek, en zijn er derhalve andere referentiewaarden voor deze vitale parameters van toepassing dan bij niet-zwangeren. Om deze reden is een specifiek obstetrische EWS ontwikkeld. Dit wordt het MEOWS genoemd. De letters staan voor Modified Early Obstetric Warning System.<sup>2</sup>**

### Belang van MEOWS

Wanneer men tekenen van lichamelijke achteruitgang tijdig onderkent en de patiënt snel op de juiste plaats behandelt, kan dat levensreddend zijn. Doet men dat niet, dan kan het razendsnel bergafwaarts gaan met een patiënt. Reanimatie of spoedopname op de intensive care zijn het gevolg. Politici spreken dan van 'vermijdbare schade'. Er wordt van de ziekenhuizen verlangd dat zij een goed interventiesysteem invoeren om reanimatie en sterfte te voorkomen. Verschillende ziekenhuizen hebben daarop een eigen EWS ontwikkeld en een spoed-interventieteam opgezet, dat uitrukt als de patiënt verslechtert. De vraag dringt zich in deze context op hoe er adequaat kan worden opgetreden als het een zwangere patiënte betreft.

De verloskamers vormen een aparte entiteit binnen een ziekenhuis en zijn te vergelijken met spoedeisende hulp: ongeplande zorg moet 24/7 gewaarborgd zijn. Zwangeren hebben andere ziektebeelden, uniek voor de zwangerschap, met soms een dodelijke afloop, zoals pre-eclampsie, HELLP, eclampsie,

vruchtwaterembolie, peripartum cardiomyopathie. Registratie van de vitale parameters en tijdige herkenning van de fysieke verslechtering van de kwetsbare hoogrisico-zwangere zijn hier van levensbelang. De CEMACH (Engelse Audit Commissie Maternale Sterfte) wees in 2004 al op een substantieel aantal vermijdbare maternale sterftes ten gevolge van het niet of te laat herkennen van de kwetsbare hoogrisicozwangere.<sup>3</sup> Vervolgens heeft het CEMACH in 2007 het routinegebruik van MEOWS bij ieder zwangere/barende geadviseerd.<sup>4</sup> De MEOWS dient als hulpmiddel voor vroege herkenning en behandeling van de kritisch zieke zwangere.

### Werkwijze

De volgende vitale parameters worden geregistreerd om het kwartier, half uur, uur of vier uur (afhankelijk van de ziekte-toestand van patiënte) en krijgen een code (gele vlag of rode vlag): zie tabel 1.

Eén keer een gele vlag betekent dat de frequentie van de registraties moet worden opgehoogd en de hoofd-verpleegkundige, hoofdverloskundige of arts op de hoogte moet worden gebracht van de situatie.<sup>5</sup> Twee keer een gele vlag of één keer een rode vlag betekent dat de patiënte binnen 15 minuten beoordeeld moet worden door een arts of gynaecoloog en verder onderzoek en behandeling moet worden ingezet.<sup>5</sup>

### Illustratie naar aanleiding van een casus

Een 28-jarige patiënte heeft een ongecompliceerde vierde zwangerschap. Haar vorige drie zwangerschappen en bevallingen zijn probleemloos verlopen. Bij een amenorroe van 40+5 weken komt zij in partu nadat de vliezen spontaan gebroken zijn. Wegens het bestaan van een niet-vorderende ontsluiting en (inmiddels) langdurig gebroken vliezen wordt patiënte ingestuurd naar de tweede lijn. Aldaar bevalt zij kort na binnenkomst. Direct post partum heeft pati-

**Tabel 1. Modified Early Obstetric Warning System**

Parameter	Gele vlag	Rode vlag
Systolische bloeddruk (mm Hg)	150-160	≥ 160, <90
Diastolische bloeddruk (mmHg)	100-110	≥ 110
MAP (mean arterial pressure) (mmHg)	110-125	≥ 125
Polsfrequentie (per minuut)	100-120	≥ 120
	40-50	≤ 40
Ademhalingsfrequentie (per minuut)	20-30	≥30
		≤ 10
Zuurstofsaturatie (%)		≤ 94
Bewustzijnsdaling	V=verbal (reactie op aanspreken)	P=pain (reactie op pijn)
Temperatuur (°C)		≥ 38
Urineproductie (cc per uur)		≤ 30

ente een temperatuur van 38°C. Een uur later wordt dit opnieuw gemeten en is de temperatuur lager, te weten 37,1°C. Patiënte blijft opgenomen, omdat haar kind door de kinderartsen geobserveerd wordt wegens het bestaan van langdurig gebroken vliezen. In de eerste nacht postpartum krijgt patiënte 40°C koorts. Er wordt laboratoriumonderzoek verricht (CRP 92, leukocyten 12,3 met linksverschuiving in de differentiatie). Hierna heeft patiënte 39°C koorts. Er worden kweken afgenomen. De temperatuur is een paar uur later normaal. De eerste dag postpartum begint patiënte vaginaal ruim bloed te verliezen. Hierbij geeft zij pijn in de rug aan. Echoscopisch is het cavum uteri leeg. De pols van patiënte stijgt, de urineproductie neemt af. Patiënte krijgt paracetamol voorgeschreven. In de daaropvolgende nacht wordt patiënte benauwd, dyspnoeïsch en angstig. Bij onderzoek worden crepitaties in de basale longvelden gehoord, waarop patiënte lasix toegediend krijgt. Meteen hierop krijgt patiënte een adem- en circulatiestilstand. Reanimatie is niet succesvol en patiënte overlijdt. Obductie laat een longbloeding zien bij een fulminante sepsis ten gevolge van een infectie met streptococci groep A.

### Bespreking

Bij herhaling zijn er symptomen aanwezig in deze casus, die wijzen op onderliggende pathologie. Er wordt hierop wel gereageerd, maar men is vervolgens weer gerustgesteld als de temperatuur (tijdelijk) normaliseert. Derhalve is men niet gestart met antibiotica. Onze hypothese is dat, indien men alerter geweest was door gebruik te maken van MEOWS, er eerder een proactief beleid was gevoerd.

### Waarde van MEOWS in de praktijk

Bij ruim 600 opnamen werd prospectief de waarde van MEOWS in de praktijk onderzocht.

Bij ruim 200 patiënten (30%) gaf dit systeem een signaal af tot verder onderzoek en in 86 patiënten (13%) werd er ook daadwerkelijk morbiditeit aangetoond. Tijdens de studie periode waren er geen IC-opnames of maternale sterfte.<sup>6</sup>

Bij het beoordelen van deze test is het belangrijk dat er geen gevallen van morbiditeit en mortaliteit gemist worden, de sensitiviteit moet derhalve hoger zijn dan de specificiteit. Hieraan voldeed het systeem: MEOWS had een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 79%. De positief voorspellende waarde (PVW) was 39% en de negatief voorspellende waarde was 98%. Deze relatief lage PVW is te verklaren door de lage prevalentie van morbiditeit en mortaliteit. Wij concluderen dat MEOWS een belangrijk hulpmiddel is in het herkennen van maternale morbiditeit.

### Uitdaging voor de toekomst

Ook in Nederland kan het introduceren van MEOWS wellicht maternale reanimatie en sterfte voorkomen. In meerdere ziekenhuizen wordt er reeds gebruik gemaakt van MEOWS met behulp van zakkaartjes voor iedereen betrokken bij de zorg. Zo kan de dienstdoende gynaecoloog de verplegkundige opdracht geven volgens MEOWS te scoren, indien een patiënt (volgens observatie door de verplegkundige) 'niet-lekker is'. Het MEOWS leent zich uitstekend voor objectivering van een 'niet-pluisgevoel'. Tijdens vergaderingen van de Auditcommissie Maternale Sterfte werd al enkele malen vastgesteld, dat, indien MEOWS bij een casus was toegepast, de ernst van de situatie vermoedelijk eerder was gesignaleerd. Nu het obstetrisch EPD (elektronisch patiëntendossier) zijn intrede doet, ligt er een unieke kans om dit eenvoudige waarschuwingssysteem ook elektronisch operationeel te maken, waarbij er door het invoeren van de vitale parameters van de patiënt, op de verloskamer, zwangerenafdeling of kraamafdeling, in het EPD een signaal afgegeven wordt indien er sprake is van een gele of een rode vlag. Aan het signaal kan gekoppeld worden welke actie er dan ondernomen moet worden, zodat de gebruiker van het EPD meteen en adequaat kan reageren.

De auditcommissie maternale sterfte doet derhalve de volgende aanbeveling. Laten wij, verloskundig hulpverleners, werken aan een verdere verbetering van veiligheid en daling van de maternale morbiditeit en mortaliteit in ons land, en mogelijk vermin-



dering van neonatale mortaliteit en morbiditeit, door MEOWS op onze verloskamers, zwangeren-, en kraamafdeling introduceren.

### Referenties

1. Goldhill, D.R., S.A. White & A. Summer, *Physiological values and procedures in the 24 h before ICU admission from the ward*. *Anaesthesia* 1999;54:529-34.
2. Swanton, R.D.J., S. Al-Rawi & M.Y.K. Wee, *A national survey of obstetric early warning systems in the United Kingdom*. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2009;18:253-57.
3. CEMACH. *Why Mothers Die. Report on the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 2000-2002*. London: RCOG Press 2004.
4. CEMACH. *Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The Seventh Confidential Enquiry into maternal deaths in the United Kingdom*. London: RCOG Press, 2007.
5. NHS Foundation Trust. *Guidance notes for the use of the modified obstetric early warning score*. Issue date 25-04-2009, version 1.
6. Singh, S., A. McGlennan, A. England & R. Simons, *A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS)*

### Samenvatting

De MEOWS (Modified Early Obstetric Warning System) is een obstetriespecifiek systeem waarbij de vitale parameters geregistreerd worden. Door vroegtijdige herkenning van alarmsignalen, is de MEOWS een hulpmiddel om maternale sterfte en morbiditeit te voorkomen. In Engeland is de MEOWS algemeen ingevoerd en wordt het niet geïmplementeerd hebben van een dergelijk warning system ook als *substandard care* gezien. Ook in Nederland kan het introduceren van MEOWS wellicht maternale morbiditeit en sterfte voorkomen. Wij adviseren daarom ter verbetering van veiligheid en obstetrische uitkomst in ons land de MEOWS op onze verloskamers en kraamafdeling te introduceren.

### Trefwoorden

Maternale sterfte (moedersterfte), reanimatie, morbiditeit, veiligheid

### Summary

MEOWS (Modified Early Obstetric Warning System) is an obstetric-specific system which records maternal vital signs. By early detection of alarmsignals, MEOWS is a tool to prevent maternal mortality and morbidity. In England this system is generally introduced and it is seen as substandard care when not implementing the warning system. In the Netherlands, the introduction of MEOWS may also prevent maternal morbidity and mortality. We therefore recommend introduction of MEOWS in our delivery rooms and maternity ward to improve safety and obstetric outcome in our country.

### Keywords

Maternal mortality, reanimation, morbidity, safety

### Correspondentie

Dr. Simone Kuppens, Catharina-ziekenhuis  
 Michelangelolaan 2, Postbus 1350  
 5602 ZA Eindhoven  
 e simone.kuppens@cze.nl

### Belangenverstrengelingen

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

# Een bijzondere ectopische graviditeit

drs. M.M. Koeneman AIOS obstetrie en gynaecologie, VieCuri MC, Venlo

drs. A.A. de Graaff AIOS obstetrie en gynaecologie, MUMC Maastricht, destijds VieCuri MC, Venlo

dr. J.J. van Beek gynaecoloog, VieCuri MC, Venlo

drs. K. Zipp-Haest gynaecoloog, Ommelander Ziekenhuis Winschoten, destijds VieCuri MC, Venlo

**Een zwangerschap in een sectiolitteken is een zeldzame, potentieel levensbedreigende aandoening. De incidentie van deze complicatie lijkt toe te nemen, meest waarschijnlijk als gevolg van het toegenomen aantal verrichte sectio's. Omdat een dergelijke zwangerschap een desastreus beloop kan hebben, bestaat de behandeling uit het termineren van de zwangerschap. Wij bieden een overzicht van de beschikbare literatuur ten aanzien van de incidentie, presentatie en het beloop van een zwangerschap in een sectiolitteken en geven aanwijzingen voor het maken van een keuze in de wijze van behandelen.**

## Casusbeschrijving

Een 36-jarige G2P1 meldde zich bij een amenorroe duur van vijf weken en drie dagen met buikpijn en vaginaal bloedverlies. Haar obstetrische voorgeschiedenis vermeldde een primaire sectio vijf jaar eerder bij een amenorroe duur van 33 weken, in verband met pre-eclampsie en een stuitligging. Echoscopisch onderzoek toonde een vruchtzak, zonder foetale delen, op de grens van het cavum uteri en het sectiolitteken. Bij revisie, vijf dagen later, werd een intacte graviditeit in het sectiolitteken vastgesteld, de crown-rump length passend bij een amenorroe duur van 6 weken (figuur 1). De dikte van de uteruswand tussen de zwangerschap en de blaas bedroeg 8 mm, er werd geen vrij vocht in het cavum Douglasi gezien. Het humaan choriongonadotrofine (hCG) bedroeg 16,011 U/l. Onze patiënte werd in eerste instantie behandeld met een laparoscopische benadering. Bij

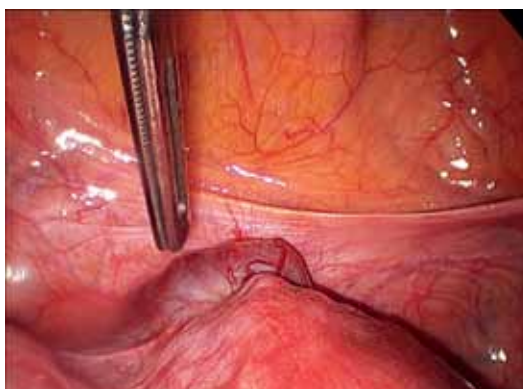


Figuur 1. Zwangerschap in sectiolitteken bij onze patiënte.

de laparoscopie werd een blauw verkleurde zwelling gezien ter hoogte van het sectiolitteken (figuur 2). De vruchtzak werd onder echogeleide aangeprikt, waarna de vruchtzak werd leeggezogen. Vervolgens werd 100 mg methotrexaat (MTX) geïnjecteerd in de vruchtzak. Na tien dagen was het hCG echter gestegen naar 30,067 U/l, waarna werd overgegaan tot een aanvullende systemische behandeling met vier kuren van 60 mg MTX. Hierna daalde het hCG binnen vier maanden tot onder het detectieniveau. Een cysteuze restmassa persisteerde (figuur 3). In verband hiermee werd de patiënte verwezen naar een derdelijnscentrum. Aldaar vond een laparoscopische excisie plaats van het afwijkende restweefsel ter hoogte van het sectiolitteken, wat uit afwijkend myometrium bleek te bestaan. Het defect in het myometrium werd gesloten.

## Bespreking

Een zwangerschap in een sectiolitteken (CSP: cesarean scar pregnancy) is een zeldzame vorm van een extra-uteriene graviditeit. Recent werd een casus besproken in dit tijdschrift.<sup>1</sup> In een recente review werden 751 casus geïdentificeerd.<sup>2</sup> De incidentie van CSP wordt geschat op 1:1800-2656.<sup>3,4</sup> Ongeveer 0,13% van de vrouwen met een sectiolitteken ontwikkelt een CSP.<sup>4</sup> De gerapporteerde incidentie is in de afgelopen twintig jaar toegenomen. Dit kan samenhangen met het toegenomen aantal sectio's, maar kan ook het gevolg zijn van een publicatiebias.<sup>2</sup> Hoewel er geen bewezen risicofactoren bestaan voor het ontwikkelen van een CSP, zou een voorgeschiedenis



Figuur 2. Laparoscopisch beeld van zwangerschap in sectiolitteken bij onze patiënte.

van meerdere sectio's kunnen leiden tot een groter risico: een recente review uit 2010 laat zien dat 78% van de patiënten met een CSP meer dan één sectio in de anamnese had.<sup>5</sup> Een andere theoretische risicofactor zou een slecht genezen sectiolitteken kunnen zijn. Het is onduidelijk of de veranderde operatietechniek van de sectio, waarbij het defect in één laag doorlopend wordt gesloten, ook bijdraagt aan het risico op CSP.

### Klinische presentatie

De klinische presentatie van een CSP kenmerkt zich door vaginaal bloedverlies, buikpijn of beide. In een studie met 57 casus kwamen deze symptomen voor bij respectievelijk 39%, 9% en 16% van de gevallen; ongeveer 37% verliet asymptomatisch.<sup>6</sup> De gemiddelde amenorroeduur bij de presentatie lag in een studie met 161 casus op 7,5 weken (+/- 2,5 week).<sup>7</sup>

### Diagnostiek

De diagnostiek van een CSP is niet eenvoudig: van de 751 casus in een recente review werden er 107 (13,6%) initieel gemist.<sup>2</sup> De transvaginale echoscopie vormt de hoeksteen van de diagnostiek. In een studie met 111 casus werd de sensitiviteit van de transvaginale echo geschat op 84,6%: in 94 gevallen werd direct de juiste diagnose gesteld.<sup>5</sup> Voor het stellen van een juiste diagnose middels transvaginale echoscopie werden door diverse auteurs de volgende criteria opgesteld:<sup>3,8,9</sup>

1. Een vruchtzak in het anterieure deel van de isthmus uteri (de overgang van de uterus naar de cervix).
2. Een dun myometrium of het ontbreken van myometrium tussen vruchtzak en blaas.
3. Een leeg cavum uteri met duidelijk te onderscheiden endometrium.
4. Een leeg cervicaal kanaal.
5. Een negatief 'sliding organs sign'.
6. Een normale perfusie van de vruchtzak bij echodoppler onderzoek.

Het 'sliding organs sign' werd voor het eerst beschre-

ven door Jurkovic in 2003.<sup>3</sup> Hiermee wordt bedoeld dat de vruchtzak van een CSP niet te bewegen is door druk van de vaginale probe tegen de cervix tijdens echoscopie, terwijl dat wel het geval is bij een losliggende cervicale vruchtzak bij een miskraam. De bovenstaande criteria bieden tevens handvatten voor het onderscheid met de belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen: een miskraam in gang, cervicale graviditeit en een intra-uteriene graviditeit met lage implantatie. Door middel van echo-doppler kan onderscheid worden gemaakt tussen een CSP en een miskraam in gang waarbij de vruchtzak zich ter hoogte van de overgang naar de cervix bevindt: deze laatste wordt gekenmerkt door een avasculaire vruchtzak, terwijl bij een CSP een normaal doorbloedingspatroon zal worden gevonden. Het onderscheid met een cervicale graviditeit dient te worden gemaakt door adequate beoordeling van het cervicale kanaal; ook zal sprake zijn van ruimer vaginaal bloedverlies. Bij zowel een miskraam, een cervicale graviditeit en een intra-uteriene graviditeit met lage implantatie zal de dikte van het myometrium tussen de vruchtzak en de blaas normaal zijn.

### Natuurlijk beloop

Het afwachten van het natuurlijke beloop van een CSP wordt niet aangeraden, in verband met een groot risico op ernstige complicaties. Het natuurlijke beloop van een CSP is derhalve slechts ten dele bekend, omdat meestal in een vroeg stadium wordt overgegaan tot termineren van de zwangerschap. Een review uit 2010 beschrijft 21 casus waarin een expectatief beleid werd gevoerd.<sup>5</sup> In vijf gevallen was sprake van een verkeerde of uitgestelde diagnose. In deze gevallen werd de juiste diagnose alsnog in het eerste trimester gesteld en werd de zwangerschap getermineerd waarbij de uterus behouden kon worden. Van de overige zestien gevallen eindigden er acht in een spontane miskraam of spontane regressie. Hiervan was in één geval een hysterectomie noodzakelijk, in verband met een bloeding bij een miskraam bij een amenorroeduur van zeventien weken. In drie gevallen was het termineren van de zwangerschap in de immature fase noodzakelijk, in verband met een ruptuur, een bloeding en een dreigende ruptuur. De zwangerschappen werden getermineerd door middel van, respectievelijk, een laparotomische excisie, een curettage en MTX. In alle drie gevallen kon de uterus worden behouden. Vijf CSP's eindigden in een preterme of à terme partus tussen de 35 en 38 weken amenorroeduur: driemaal trad een uterusruptuur op waarbij hysterectomie noodzakelijk was. Tweemaal werd een geplande sectio verricht waarbij een placenta accreta werd vastgesteld, waarvoor in beide gevallen ook een hysterectomie noodzakelijk was. Er zijn aanwijzingen dat een CSP en placenta accreta eenzelfde pathogenese hebben, waardoor de aandoeningen mogelijk vaak



Figuur 3. Cysteuze restmassa na behandeling bij onze patiënte.

**Tabel 1. Behandelmethoden CSP 2,5**

Groep	Behandeling	Casus
Medicamenteus	- MTX, lokaal	n = 41
	- MTX, systemisch	n = 87
	- KCl, lokaal	n = 8
	- Overig	
Operatief	- Aspiratie vruchtzak (i.c.m. lokale therapie)	n = 17
	- Curettage	n = 97
	- Hysteroscopische excisie	n = 108
	- Embolisatie van de arteriae uterina (AU)	n = 5
	- Laparotomische resectie	n = 14
	- Laparoscopische resectie	n = 49
	- Hysterectomie	n = 3
	- Overig	
Combinaties	- MTX lokaal en systemisch	n = 33
	- Embolisatie van de AU en lokaal MTX	n = 59
	- Curettage en embolisatie van de AU	n = 78
	- Curettage en systemisch MTX	n = 54
	- Overig	

samen voorkomen. Dit brengt een aanvullend risico met zich mee op blaasinvase, maar ook op peroperatief blaas- en ureterletsel.<sup>2</sup>

### Behandeling

Indien de CSP zich presenteert met een actieve bloeding en een hemodynamisch instabiele patiënte, zal laparotomie met eventueel - en indien mogelijk - embolisatie van de arteriae uterina en/of hysterectomie noodzakelijk zijn. Voor asymptomatische patiënten of symptomatische patiënten die hemodynamisch stabiel zijn, bestaan er meer behandel mogelijkheden. Hoewel in de literatuur vele behandelmethoden zijn beschreven, ontbreekt gerandomiseerd onderzoek. Gezien het grote risico op ernstige complicaties bij een expectatief beleid geldt in ieder geval dat het vroeg termineren van de zwangerschap wordt nagestreefd, waarbij een vroegere behandeling ook minder kans op complicaties lijkt te geven.<sup>2</sup> In tabel 1 worden de verschillende behandelmethoden weergegeven, waarbij ook wordt aangegeven hoe vaak de methode werd beschreven in literatuur. De behandelingen kunnen worden onderverdeeld in een operatieve of medicamenteuze benadering of een combinatie van deze twee methoden.

Er bestaat geen consensus over de voorkeur voor een operatieve of een medicamenteuze behandeling. Theoretische voordelen van een operatieve benadering zijn een snelle behandeling en (in geval van laparoscopische of laparotomische benadering) de mogelijkheid tot reparatie van een eventueel littekendefect waardoor de CSP werd veroorzaakt. Het betreft hier echter geen bewezen voordeel. Als nadelen gelden het algemene risico op bloeding, perforatie en infec-

tie. Medicamenteuze behandeling biedt de mogelijkheid tot een conservatieve behandeling, maar geeft het risico van een bloeding door het in situ laten van het zwangerschapsproduct. Daarnaast gelden ook een langduriger follow-up en eventuele bijwerkingen van de medicijnen als nadelen. De belangrijkste bijwerkingen van methotrexaat, het meest toegepaste geneesmiddel, zijn gastro-intestinale klachten, algemene malaise, leverfunctiestoornissen en afwijkingen van het bloedbeeld.

Twee auteurs evalueerden recent het succes van de verschillende behandelmethoden. In 2010 verscheen een review van Sadeghi et al, waarin 268 casus werden opgenomen.<sup>5</sup> In 2012 verscheen een review van Timor-Tritsch et al, waarin 751 casus werden opgenomen.<sup>2</sup> In tabel 1 wordt het complicatiepercentage van de verschillende behandelingen omschreven, gedefinieerd als de noodzaak tot een aanvullende behandeling. In de review van Sadeghi et al. werd ook beschreven in hoeveel gevallen uiteindelijk een hysterectomie noodzakelijk was bij een complicatie.

Tabel 2 laat zien dat twee van de meest toegepaste behandelingen, namelijk systemische behandeling met MTX en curettage, de hoogste complicatierisico's met zich meedragen. Een recente beschrijvende review van Litwicka et al. komt tot dezelfde conclusie.<sup>10</sup> Behandeling met systemisch MTX of curettage wordt dan ook niet aangeraden, hoewel enkele studies met kleine patiëntaantallen goede resultaten laten zien van curettage gecombineerd met een hemostatische hechting of embolisatie van de arteriae uterina.<sup>2</sup> Geïsoleerde lokale embryocide leidt vaak tot een noodzaak tot aanvullende behan-



**Tabel 2. Complicatiepercentages bij verschillende behandelingen in twee studies***Auteur: Timor-Tritsch, 2012<sup>2</sup>*

Behandeling	Complicaties	
Lokale behandeling met MTX, KCl of vasopressine	6/50 (12%)	
Systemische behandeling met MTX	54/87 (62%)	
Combinatie van lokale en systemische behandeling met MTX	3/33 (9%)	
Dilatatie en curettage	61/97 (63%)	
Hysteroscopische resectie	22/119 (18%)	
Laparoscopische excisie	15/49 (31%)	
Embolisatie	4/5 (80%)	

*Auteur: Sadeghi, 2010<sup>5</sup>*

Behandeling	Complicaties	Hysterectomie noodzakelijk
Lokale behandeling met MTX, KCl of aspiratie	23/50 (46%)	-
Systemische behandeling met MTX	16/27 (59%)	3 (11%)
Combinatie van lokale behandeling met systemische behandeling met MTX	5/19 (26%)	-
Dilatatie en curettage	58/108 (54%)	9 (8%)
Anders chirurgisch	8/31 (26%)	4 (13%)

deling. Het combineren van een lokale en systemische behandeling lijkt effectiever, zoals ook blijkt uit tabel 2; lokale behandeling met MTX of KCl of aspiratie van de inhoud van de vruchtzak wordt dan gecombineerd met systemische therapie met MTX. Hysteroscopische excisie van de CSP, eventueel in combinatie met embolisatie van de arteriae uterina, kent tevens een hoog succespercentage. Laparoscopische excisie wordt beschreven voor gevallen van CSP waar de vruchtzak zich meer intra-abdominaal bevindt en kent dan weinig complicaties behoudens de noodzaak tot het openen van de uterus. Op basis van de beschikbare literatuur lijken de beste resultaten, voor hemodynamisch stabiele patiënten, te verwachten van een combinatie van lokale behandeling (meestal door aspiratie van de vruchtzak en/of lokale behandeling met MTX) en systemische behandeling met methotrexaat of een hysteroscopische excisie. Deze twee behandelmethoden worden hierna uitgebreider besproken.

#### Behandeling met MTX

In een recente review van De Vaate et al. wordt de behandeling van 55 casus met methotrexaat samengevat.<sup>11</sup> De toegepaste behandelingen bestonden uit lokale MTX (n=10, in acht gevallen gecombineerd met KCl), systemische MTX (n=25), een combinatie van beide (n=3), of uit behandeling met MTX gecombineerd met aspiratie van de inhoud van de vruchtzak (n=17). In deze laatste groep werden twaalf patiënten behandeld met lokaal MTX en vijf patiënten met systemisch MTX. Aspiratie van de inhoud van de vruchtzak wordt beschreven door middel van een 16-gauge dubbel lumen IVF-naald. De toegepaste doseringen MTX kwamen overeen met de doserin-

gen die worden toegepast bij de behandeling van een tubaire EUG. Bij systemische behandeling met MTX, zoals ook toegepast in de recente casus in dit tijdschrift, was in 48% (12/25) van de gevallen aanvullende behandeling noodzakelijk. De lokale behandeling met MTX (en KCl) was succesvol in 80% (8/10) van de gevallen. De combinatie van aspiratie van de inhoud van de vruchtzak in combinatie met behandeling met methotrexaat lijkt veelbelovend: van de patiënten die na de aspiratie lokaal werden nabehandeld met MTX bleek 83% (10/12) succesvol te zijn behandeld. Vijf patiënten werden systemisch nabehandeld met MTX; bij hen was in alle gevallen de behandeling succesvol. Uit de review blijkt dat medicamenteuze therapie breed kan worden toegepast: succesvolle behandeling vond plaats bij een amenorroe duur tot 13 weken, bij hCG-waarden tot 186.000 en bij zowel negatieve als positieve hartactie. Het lijkt erop dat systemische behandeling met methotrexaat succesvoller is bij lagere hCG-waarden en negatieve hartactie: in de groep waarin systemische behandeling met methotrexaat slaagde was in 23% van de gevallen positieve hartactie vastgesteld, tegen 58% in de niet-geslaagde groep. De gemiddelde hCG-waarde in de groep waarin de behandeling slaagde was 11.437 in vergelijking met 38.739 in de niet-geslaagde groep. De gemiddelde amenorroe duur was vergelijkbaar: 6+4 en 7 weken.

Hoewel systematisch bewijs niet voor handen is, wordt op basis van de bovenstaande en vergelijkbare gegevens geadviseerd om in principe te behandelen met een combinatie van lokale en systemische MTX. Bij positieve hartactie lijkt dit obligaat; daarbij kan ook aspiratie van de inhoud van de vruchtzak worden overwogen. Alleen bij negatieve hartactie en lagere

hCG-waarden kan worden overwogen om slechts met systemisch MTX te behandelen. Een niet-evidence based ondergrens van 5000 U/l wordt beschreven.<sup>11</sup>

#### *Hysteroscopische excisie*

Waar in de review van Sadeghi et al. nog slechts enkele casus zijn opgenomen van behandeling door middel van hysteroscopische resectie, beschreef Timor-Tritsch et al. 119 casus van hysteroscopische resectie (met of zonder aanvullende behandeling), met veelbelovende resultaten.<sup>2</sup> Yang et al. beschreven het grootste cohort met hysteroscopische behandeling, bestaande uit 39 CSP's.<sup>12</sup> De amenorroeduur varieerde van 7 tot 12+6 weken. Drie patiënten ondergingen tevens embolisatie van de arteria uterina: eenmaal in verband met aanhoudend bloedverlies en tweemaal preventief, omdat op basis van het echobeeld ruim bloedverlies werd verwacht. Bij deze patiënten vond ook lokale injectie van MTX plaats. Bij twee patiënten in het totale cohort trad een peroperatieve bloeding op waarvoor tijdelijke transvaginale tamponnade noodzakelijk was. In slechts twee patiënten was aanvullende behandeling nodig na de hysteroscopische resectie. De procedure wordt als volgt omschreven: een incisie wordt gemaakt rondom het zwangerschapsproduct, totdat de spierlaag zichtbaar is. Dit gebeurt onder abdominale echoscopische geleiding om de diepte van de incisie te bepalen. Accurate elektrocoagulatie van de vascularisatie is noodzakelijk tijdens de excisie van het zwangerschapsproduct. Bij bloeding kan oxytocine intraveneus worden toegediend. Bij een aanhoudende bloeding kan transvaginale tamponnade of embolisatie worden overwogen.

#### **Follow-up**

Het succes van de behandeling dient echoscopisch en biochemisch te worden bevestigd. Het hCG dient te worden vervolgd tot het is genormaliseerd en echoscopische controle wordt tot die tijd aanbevolen. De follow-up duur is afhankelijk van de gekozen behandeling en zal langer zijn voor medicamenteuze behandelingen. In de literatuur wordt een follow-up duur van drie tot negen maanden beschreven. De resterende massa blijft overigens vaak nog maanden aanwezig. Bewijs ten aanzien van de beste behandeling van een eventuele restmassa is niet voor handen. In de casus die recent werd gepubliceerd in dit tijdschrift werd de restmassa hysteroscopisch verwijderd. Onze patiënte onderging een laparoscopische verwijdering van de restmassa. Een langer afwachttend beleid zou echter te overwegen zijn geweest.

#### **Zwangerschappen na CSP**

Voor zover ons bekend, worden in de literatuur 64 zwangerschappen na een behandelde CSP beschreven, waarbij meest waarschijnlijk sprake is van onderrapportage.<sup>2</sup> De zwangerschappen traden op

na diverse verschillende behandelingen. Er worden vijftien gevallen van recidief CSP beschreven, waarbij waarschijnlijk sprake is van een publicatiebias.<sup>5</sup> In de gevallen waarin de zwangerschapsuitkomst van normale doorgaande zwangerschappen werd beschreven, werd over het algemeen een primaire sectio verricht vanaf 35 weken. Er trad één uterusruptuur op bij 38 weken, met foetale en maternale sterfte. De beschrijvingen bieden onvoldoende aanknopingspunten om te beoordelen of bepaalde behandelingen betere zwangerschapsuitkomsten geven. In de besproken literatuur wordt geadviseerd om een nieuwe zwangerschap pas 6-24 maanden na de behandeling van een CSP na te streven. Er bestaat geen duidelijkheid over de waarde van preconceptionele beoordeling van het sectiolitteken. Bij een zwangerschapswens na een CSP adviseren wij pragmatisch om met conceptie te wachten tot minimaal een jaar na de behandeling van de CSP. Daarnaast adviseren wij vroege echoscopische controle van de lokatie en begeleiding in de tweede lijn.

#### **Conclusie**

Een CSP is een zeldzame, potentieel levensbedreigende complicatie met een waarschijnlijk stijgende incidentie. Gezien het grote risico van ernstige complicaties bij een expectatief beleid, geldt dat een vroege zwangerschapsafbreking wordt nagestreefd, waarbij een vroegere behandeling ook minder kans op complicaties lijkt te geven. Er is nog onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor het vaststellen van een voorkeursbehandeling. Gezien de wisselende presentatie van het ziektebeeld lijkt het individualiseren van de behandeling aangewezen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de termijn van de zwangerschap, het al dan niet intact zijn van de zwangerschap en de symptomatologie en hemodynamische toestand van de patiënte. Ook de voorkeur en ervaring van de behandelaar speelt een rol bij het maken van een keuze voor een bepaalde behandelingsmethode, waarbij verwijzing naar een ervaren behandelaar en kliniek met mogelijkheden tot arteriële embolisatie overwogen moet worden. In geval van een hemodynamisch stabiele patiënte met een vroege zwangerschap lijkt medicamenteuze behandeling met MTX of hysteroscopische excisie het meest succesvol, waarbij afhankelijk van het klinisch beeld kan worden gekozen voor aanvullende behandeling met lokale hemostatica of embolisatie van de arteriae uterina. Als gekozen wordt voor medicamenteuze therapie lijkt een combinatie van lokale en systemische therapie aangewezen. Slechts in geval van een negatieve hartactie en relatief laag hCG kan een primair systemische medicamenteuze behandeling de voorkeur hebben.

## Literatuur

1. Bakker I.S., H. Ter Brugge & H.W.F. van Eijndhoven, *Vier patiënten met een zeldzame vorm van extra-uteriene graviditeit*. NTOG. 2013;126(4):167-72.
2. Timor-Tritsch I.E. & A. Monteagudo, *Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review*. Am J Obstet Gynecol. 2012.
3. Jurkovic, D., K. Hillaby, B. Woelfer, A. Lawrence, R. Salim & C.J. Elson, *First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(3):220-7.
4. Seow K.M., L.W. Huang, Y.H. Lin, M.Y. Lin, Y.L. Tsai & J.L. Hwang, *Cesarean scar pregnancy: issues in management*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(3):247-53.
5. Sadeghi H., T. Rutherford, B.W. Rackow, K.H. Campbell, C.M. Duzjy, M.K. Guess et al. *Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature*. Am J Perinatol. 2010;27(2):111-20.
6. Rotas M.A., S. Haberman & M. Levgur, *Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management*. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1373-81.
7. Ash A., A. Smith & D. Maxwell, *Caesarean scar pregnancy*. Bjog. 2007;114(3):253-63.
8. Vial Y., P. Petignat & P. Hohlfeld, *Pregnancy in a cesarean-scar*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(6):592-3.
9. Fylstra D.L., *Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review*. Obstet Gynecol Surv. 2002;57(8):537-43.
10. Litwicka K. & E. Greco, *Caesarean scar pregnancy: a review of management options*. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2013;25(6):456-61.
11. de Vaate A.J., H.A. Brolmann, J.W. van der Slikke, M.G. Wouters, R. Schats & J.A. Huirne, *Therapeutic options of caesarean scar pregnancy: case series and literature review*. J Clin Ultrasound.38(2):75-84.
12. Yang Q., Piao S., G. Wang, Y. Wang & C. Liu, *Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar*. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(4):432-6.

## Samenvatting

Een zwangerschap in een sectiolitteken is een zeldzame, potentieel levensbedreigende aandoening, die zich meestal vroeg in de zwangerschap presenteert met buikpijn en bloedverlies. Diagnostiek vindt plaats door middel van transvaginale echoscopie. Omdat het natuurlijk beloop van een zwangerschap in een sectiolitteken desastreus kan zijn, bestaat de behandeling uit het termineren van de zwangerschap. In de literatuur worden verschillende medicamenteuze en operatieve behandelmethoden beschreven, systematisch bewijs is echter niet voor handen. De keuze voor een behandeling wordt gebaseerd op de toestand en voorkeur van de patiënt en de ervaring van de behandelaar. Behandeling met methotrexaat en hysteroscopische excisie lijken de beste resultaten te geven. In het geval van behandeling met methotrexaat wordt aanbevolen om bij hogere hCG-waarden en positieve hartactie tevens lokaal te behandelen, waarbij ook aspiratie van de inhoud van de vruchtzak kan worden overwogen. Na de behandeling dient echoscopische en biochemische follow-up plaats te vinden tot het hCG genormaliseerd is.

## Trefwoorden

extra-uteriene graviditeit, sectiolitteken, behandeling

## Summary

A cesarean scar pregnancy is a rare and potentially lethal complication, which usually presents with abdominal pain and vaginal bleeding in an early

stage. It is diagnosed by transvaginal ultrasonography. Because of its potentially disastrous natural course, it is treated by early termination of pregnancy. Several different conservative and operative treatment modalities have been described in the available literature, but systematic evidence is not available. The treatment modality should be based upon the medical state and preference of the patient and the experience of the gynecologist. Treatment with methotrexate and hysteroscopic excision seems to provide the best treatment results. In case of treatment with methotrexate, combined local and systemic treatment is recommended in cases with higher hCG-values and positive fetal heart action. Aspiration of the content of the amniotic sac can also be considered. After treatment, biochemical and ultrasonographical follow up should be performed until hCG is normal.

## Keywords

ectopic pregnancy, cesarean scar, treatment

## Correspondentie

drs. M.M. (Margot) Koeneman  
Viecuri Medisch Centrum  
Postbus 1926, 5900 BX Venlo  
e mkoeneman@hotmail.com  
t +31 6 2663 6694

## Verklaring belangenverstrengeling:

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling en/of andere belangenconflicten.

## Magnesiumtoediening zonder pre-eclampsie

## Foetale en neonatale neuroprotectie

prof. dr. Y. Jacquemyn *Gynaecologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen*

dr. A. Zecic *Neonatalogie, Universitair Ziekenhuis Gent*

*Het toedienen van intraveneus magnesiumsulfaat, enkele uren voor een preterm partus, leidt tot betekenisvol minder hersenletsel bij pasgeborenen*

Ondanks de verbeterde overleving sinds de invoering van antenatale steroïden en het gebruik van surfactant postnataal, blijven vroeggeboren baby's at risk voor langetermijnmorbiditeit. Eén van de meest gevreesde complicaties van prematuriteit is cerebral palsy (CP, hersenverlamming). De prevalentie van CP bedraagt ongeveer 2 tot 2,5/1000 levend pasgeborenen. Het risico is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsleeftijd. Een baby geboren op een zwangerschapsleeftijd van minder dan 28 weken heeft een 30 tot 80 maal hogere kans op het ontwikkelen van CP dan een neonaat geboren op à terme leeftijd.<sup>1</sup> In 1995 stelde Nelson en Grether in een populatie gebaseerde case-controlstudie vast dat minder CP optrad bij premature kinderen die antenataal aan magnesiumsulfaat waren blootgesteld.<sup>2,3</sup> Sindsdien werd dit doelgericht in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bestudeerd. Duidelijk is ondertussen dat magnesium geen tocolyticum en geen antihypertensivum is.

**Is er een biologisch mechanisme waardoor magnesium een beschermend effect tegen cerebral palsy kan hebben?**

Het neuroprotectief effect van magnesiumsulfaat wordt verklaard vanuit verschillende hypothesen. Volgens één theorie heeft magnesiumsulfaat een anti-inflammatoir effect door de aanmaak van pro-inflammatoire cytokines en de productie van vrije radicalen te remmen. Dit leidt tot minder apoptose ondermeer in de foetale en neonatale hersenen. Een duidelijke relatie tussen deze pro-inflammatoire cytokines en CP is beschreven.<sup>4</sup> Ook blijkt dat bij moeders die magnesiumsulfaat toegediend hebben gekregen de neonatale monocytën uit navelstrengbloed minder ontstekingsfactoren - met name TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) en IL-6 (Interleukine-6) - produceren en dat deze productie quasi recht evenredig is met de gemeten magnesiumconcentratie in navelstrengbloed.<sup>4</sup> Verder werd vastgesteld dat magnesium bij de moeder zelf intrapartum de cytokineproductie remt en dat deze remming eveneens recht

evenredig is met de hoeveelheid intracellulair magnesium die bereikt wordt.<sup>5</sup>

Een tweede mogelijk mechanisme is de *down* regulatie van de excitatoire prikkels van het centrale zenuwstelsel, met name een neerwaartse regeling van N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren in het centraal zenuwstelsel, wat resulteert in verminderde calciuminstroom in de cellen en dus minder afvuren van actiepotentialen. Bij cerebrale ischemie wordt een toegenomen calciuminstroom in de zenuwcellen vastgesteld met name via de voltage afhankelijke L-type- en M-type-calciumkanalen, de regeling hiervan gebeurt via de NMDA-receptor. Zowel deze voltage-afhankelijke calciumkanalen als de NMDA-glutamaatreceptor worden door magnesium geremd.<sup>6</sup> Verder blijkt magnesiumsulfaat een hemodynamisch effect te hebben: remming via de voltage-afhankelijke calciumkanalen in de vaatwand leidt tot cerebrale vasodilatatie. Dit leidt tot een verhoogde cerebrale bloedstroom in het foetale en neonatale brein en kan eventueel de gevolgen van door hypoxie en ischemie veroorzaakte weefselschade verminderen. Het zijn uiteindelijk deze zelfde theoretische mechanismen die men aanhaalt om te verklaren waarom magnesiumsulfaat wordt gebruikt in de behandeling en preventie van pre-eclamptische insulden.<sup>7,8</sup> Verdere effecten betreffen de doorbloeding van navelstreng en foetale hersenen, doch dit blijkt vooral bij een latere zwangerschapsduur op te treden.<sup>9</sup> Magnesium heeft een remmende invloed op de bloedplaatjesaggregatie waardoor een betere reologie ontstaat en lijkt de vervormbaarheid van rode bloedcellen te verhogen.<sup>10</sup>

Magnesium werkt dus zowel op de ontstekingscellen, neuronnen, de vaatwand, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

**Gegevens uit gerandomiseerd prospectief onderzoek**

Er zijn vijf gerandomiseerde gecontroleerde studies gepubliceerd over de rol van magnesiumsulfaat en neonatale neuroprotectie.<sup>11,12,13,14,15</sup> Een overzicht van de originele studies en hun resultaten wordt



gegeven in tabel 1. De oudste, de zogenaamde MAGPIE-trial uit 2002 had niet als primair einddoel foetale of neonatale neuroprotectie te bestuderen, maar wel preventie van een eclamptisch insult bij pre-eclampsie.<sup>16,17</sup>

Merkwaardig genoeg werden van deze studies reeds vier meta-analysen gepubliceerd. Twee keer betrof het dezelfde auteurs die de identieke inhoud opnieuw publiceerden.<sup>18,19</sup> Van de meta-analysen blijken twee, met name die door Conde-Agudo en de twee publicaties van Doyle dezelfde studies te includeren en tot ongeveer hetzelfde resultaat te komen.<sup>21</sup> Momenteel wordt een *individual participant data*-analyse uitgevoerd op de data van de originele studies om andere factoren die de invloed van magnesiumsulfaat op de neonat kunnen beïnvloeden, zoals de reden van de preterme geboorte, individuele zwangerschapsduur, dosis en wijze van toediening van magnesiumsulfaat in kaart te brengen.<sup>22</sup> De resultaten worden in 2014 verwacht.

De MAGPIE-trial is niet in tabel 1 opgenomen omdat neonatale neuroprotectie zoals reeds vermeld, geen primair einddoel was.<sup>14</sup> Het primaire einddoel was de invloed van magnesiumsulfaat op convulsies bij vrouwen met pre-eclampsie. Vervolgonderzoek van 2895 van de kinderen uit deze trial op een leeftijd van achttien maanden toonde geen verschil in mortaliteit tussen magnesiumsulfaat en placebo en een niet-significante trend naar een lagere neurosensorische aantasting in de magnesiumgroep.

Algemeen komt uit de meta-analyses dat bij een in utero blootstelling aan magnesiumsulfaat bij een zwangerschapsduur van minder dan 32-34 weken het risico op dood of CP niet significant vermindert (relatief risico 0,92 - 95% betrouwbaarheidsinterval, 0,83 - 1,03).<sup>21</sup> Daarentegen blijkt dat, wanneer men kijkt naar CP alleen de reductie wel significant is: relatief risico 0,28; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,54 - 0,84. Het risico op sterfte op zich is niet toegevoegd (relatief risico 1,01; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,89 - 1,14). Deze effecten zijn vooral duidelijk bij een zwangerschapsduur van < 30 weken.

Een meer recente meta-analyse trachtte het effect van magnesiumsulfaat op foetale neuroprotectie in kaart te brengen voor voldragen zwangerschappen. Het bleek dat geen enkel onderzoek gepubliceerd is dat naar de zwangerschapscijfer 'foetale neuroprotectie' of 'cerebral palsy' bij voldragen zwangerschappen heeft gekeken als primaire uitkomst.<sup>23</sup> Om dit bij een zwangerschapsduur boven 30 weken verder uit te zoeken wordt door de Australian Research Centre for Health of Women and babies (ARCH) de MAGENTA-trial die zich specifiek richt naar het neuroprotectief effect van magnesium tussen 30 en 34 weken georganiseerd, hiervan zijn de resultaten nog niet bekend.<sup>24</sup>

De resultaten bij een zwangerschapsduur beneden 30 weken lijken duidelijk: het 'number needed to

prevent' (NNT) om één geval van *cerebral palsy* bij de kinderen die overleven bij de leeftijd van 18 tot 24 maanden te voorkomen is 46 (95% betrouwbaarheidsinterval 26-187). Er zijn natuurlijk vele beïnvloedende factoren die het effect van magnesiumsulfaat op CP kunnen wijzigen. Een eerste relevante factor is de zwangerschapsduur waarop de medicatie wordt toegediend. Men heeft zeer sterk de indruk dat hoe vroeger in de zwangerschap des te groter het effect is. De verschillende studies hadden echter andere criteria voor deelname gaande van minder dan 32 weken tot minder dan 34 weken op het moment van de randomisatie. Hieruit distilleerde Cahill et al. een NNT om één geval van CP te voorkomen door het toedienen van magnesiumsulfaat.<sup>25</sup> Dit NNT bedroeg slechts 15 bij een zwangerschapsduur tussen 22 en 27 weken en nam toe tot 35 tussen 28 en 31 weken om tussen 32 en 36 weken tot 336 te stijgen. Zoals reeds eerder vermeld, zijn er onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de resultaten bij à terme kinderen.<sup>23</sup>

Verder werd getracht naar analogie met het toedienen van corticosteroiden ter voorbereiding van vroeggeboorte de invloed van het interval tussen toediening en geboorte te bestuderen. Dit was in de verschillende studies zeer verschillend omschreven, gaande van wanneer de geboorte gepland is of verwacht wordt binnen de 24 uur tot mogelijk ook meer gevorderde gevallen van preterme arbeid met ontsluiting tussen vier en acht centimeter of niet gespecificeerd. Magnesium blijkt één uur na toedienen aan de moeder reeds in foetaal serum aan te tonen. In zoverre men uit de studies kan destilleren blijkt een minimale toedieningsduur van vier uur voor de bevalling tot het beste resultaat te leiden.<sup>26</sup> Vervolgens werden verschillende doseerschema's toegediend in de verschillende studies. Deze staan samengevat in tabel 1.

De beschikbare gegevens laten momenteel geen echte vergelijking tussen deze doseerschema's toe.<sup>27</sup> Het grootste effect wordt gezien in de grootste trial die de hoogste dosis magnesiumsulfaat met name 6 gram over 20 tot 30 minuten gevolgd door 2 gram/uur in een onderhoudsdosis heeft toegediend.<sup>15</sup> De IRIS-trial (*different Infusion Rates of magnesium sulfate before preterm birth for neuroprotection trial*) tracht deze vraag te beantwoorden. Een deel van het antwoord zou ook uit de AMICABLE collaboration (*The Antenatal Magnesium Individual Patient Data International Collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence*) kunnen komen.<sup>22</sup>

Wat betreft de invloed van het aantal foetussen was in geen van de trials een meerlingzwangerschap een exclusie criterium. Er blijkt geen verschil te zijn in het effect bij eenlingen versus het effect bij eenlingen in de meta-analyse.<sup>19</sup>

Van het toedienen van herhaalde dosissen zijn geen gegevens bekend. Of het kind vaginaal of per sectio-nem geboren wordt, blijkt in de uitkomstmaat geen verschil te maken.<sup>19</sup>

Door Brok et al. wordt de grootte van het effect van magnesiumsulfaat als neuroprotectie ter discussie gesteld op methodologische basis in verband met de gebruikte technieken van meta-analysen.<sup>28</sup> Als de veronderstelde *random error* die gebruikt wordt bij de huidige standaard statistische technieken niet correct blijkt en onderschat wordt, zullen niet alleen de effecten van magnesiumsulfaat op foetale neuroprotectie maar ook tal van andere, momenteel als *evidence based medicine* aanvaarde interventies opnieuw bekeken moeten worden. Daarom werd door Huusom et al. een aanvullend gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek (*MASP: Magnesium Sulphate for Preterm Birth*) voorgesteld naar het gebruik van magnesium bij dreigende vroeggeboorte, gebaseerd op een nieuwe meta-analytische methode om de grootte van het te onderzoeken aantal te bepalen, de zogenaamde '*trial sequential analysis*' (TSA).<sup>29</sup> Bij TSA wordt meer rekening gehouden met toevallige fouten (*random error*) die het resultaat van een RCT kunnen verstoren, met name de zogenaamde multipliciteit bij herhaald testen voor significantie. Wanneer een meta-analyse herhaaldelijk wordt bijgewerkt is de waarschijnlijkheid dat men tot een valspositief statistisch betekenisvol resultaat (*t* (zogenaamde type I fout) komt evenredig met het aantal voorafgaande bijwerkingen (updates). Met andere woorden: metaanalyses die slechts één keer zijn geupdated zullen minder kans hebben tot een valspositief statistisch significant resultaat te leiden dan analyses die bijvoorbeeld vier keer werden bijgewerkt. Om dit soort fouten te vermijden zou men, net zoals bij een RCT, à priori het aantal proefpersonen (*sample size*) moeten berekenen. Brok et al. (Brok 2013) hebben het voorbeeld van magnesium bij vroeggeboorte gebruikt om TSA toe te passen. Zij besluiten dat de uitkomst voor het effect van magnesium op hersenverlamming mogelijk valspositief is door deze *random error* (dit hangt natuurlijk af op welke waarden men de type 1 en 2 fouten wenst in te stellen) en berekenden dat om een volgende meta-analyse een *power* van 80% te geven 1240 extra personen moeten gerandomiseerd worden, het doelaantal van de MASP-trial.<sup>28</sup>

### Zijn er risico's verbonden aan deze behandeling?

De gecombineerde data van de vijf grote gerandomiseerde trials tonen geen toename in foetale neonatale of pediatrie mortaliteit na antenataal magnesiumsulfaat. Recent ontstond ongerustheid over de combinatie van magnesiumsulfaat en nifedipine. Beide werken door de blokkade van een calciumkanaal, weliswaar een ander kanaal. Bij studies over

pre-eclampsie werd aangetoond dat de combinatie van nifedipine met magnesiumsulfaat geen toename van de myocarddepressie geeft maar in tegenstelling leidt tot een verbeterde hartfunctie.<sup>30,31,32</sup> Uit de behandeling van pre-eclampsie is goed bekend dat maternele magnesiumtoxiciteit gepaard gaat met moederlijke ademhalingsonderdrukking en tot maternele dood kan leiden. Bij pre-eclampsie dient men continu magnesiumsulfaat toe, daar waar twee van de vijf in de meta-analyse betrokken studies met een eenmalige dosis van vier gram, wat bij pre-eclampsie slechts de oplaaddosis is, werkten.

Neonaten met hypermagnesemie hebben een theoretisch risico van ademhalingsonderdrukking, hypotonie, afwezige of verminderde perifere reflexen, en in ernstige gevallen stupor of coma. Deze symptomen zijn beschreven bij pasgeborenen na intra-uteriene blootstelling aan hoge doses magnesiumsulfaat ter preventie van eclampsie. Enige onrust ontstond uit een studie gepubliceerd in 2013 door Kim et al.<sup>33</sup> Hierbij bleek bij extreem preterme kinderen met een extreem laag geboortegewicht de mortaliteit omgekeerd evenredig te zijn met het serum magnesiumgehalte van het kind, boven 1,6 mg magnesium/dl trad een significante stijging van de neonatale mortaliteit op. Verder bleek de neurologische ontwikkelingscore op 9 maanden zowel op de MDI (Mental Development Index van Bailey) als de PDI (Psychomotor Development Index volgens Bailey) lineair te dalen met de toename van het serum magnesium bij de geboorte. Voor alle duidelijkheid dit betreft kinderen die geen magnesium antenataal hebben toegediend gekregen. Waarschijnlijk is serum magnesium niet de juiste maat en dient men intracellulair magnesium als reflectie van het toedieningssucces te gebruiken en is serum magnesium meer waarschijnlijk een maat van een dysfunctionele magnesium opname of lekkage van intracellulaire magnesium naar extracellulair. Verder kan men zich afvragen of intracellulair magnesium in erythrocyten representatief kan zijn voor de situatie ter hoogte van de neuronen.

In 2006 stelde Mittendorf et al. vast dat bij een hoge dosis magnesium gebruikt voor langdurige tocolyse of bij een langdurige behandeling van pre-eclampsie een hogere mortaliteit bij de kinderen optrad met meer intraventriculaire bloedingen en met name meer lenticulostriale vasculopathie.<sup>34</sup> Dit laatste is een vrij specifiek letsel t.h.v. de basale ganglia dat geassocieerd gaat met streepvormige metaalhoudende afzettingen. Dit alles is echter enkel beschreven als aan de moeder in totaal meer dan 50 gram magnesium is toegediend. Waarschijnlijk betreft het hier dus een chronisch oplaadeffect dat nooit beschreven is bij lagere dosissen. Bij een oplaaddosis van 4 gram en een onderhoudsdosis van 1 gram per uur dient men dus na 46 - 48 uur te stoppen om deze grens niet te overschrijden.

Foetale hypotonie is eveneens enkel beschreven

na zeer hoge dosissen, bv de schema's waarin men zes gram oplaaddosis en dan twee tot drie gram/ uur gedurende vele uren tot dagen toedient. In dit geval is de foetale hypotonie recht evenredig met de maternele serum magnesiumspiegel.<sup>35</sup> In mei 2013 adviseerde de FDA in de Verenigde Staten tegen het verlengd gebruik van magnesiumsulfaat als tocolyticum omwille van botwijzigingen.<sup>36</sup> Het betreft een toediening gedurende meer dan vijf tot zeven dagen. Zoals eerder vermeld, werkt magnesiumsulfaat in het geheel niet tocolytisch. Het is merkwaardig dat magnesium als tocolyticum in de Verenigde Staten gebruikt blijft worden; bij ons weten wordt dit in Europa nooit gebruikt. Deze langdurige toediening leidt tot een laag calciumgehalte en botproblemen, met name osteopenie en fractures. Het rapport van de FDA is gebaseerd op achttien gevallen van foetale/neonatale demineralisatie van de lange botten. Dit echter na een gemiddelde toedieningsduur van 9,6 weken intraveneus magnesium en een gemiddelde dosis die opliep tot 3,7 kg magnesium per patiënte. Het is duidelijk dat dit niet de dosis noch de behandelduur is waar we het over hebben bij foetale neuroprotectie. In september 2013 stuurde de ACOG een *committee opinion* uit, waarbij geadviseerd wordt bij pre-eclampsie, eclampsie en dreigende vroeggeboorte voor 32 weken, met name voor foetale neuroprotectie, magnesiumsulfaat gedurende maximum 48 uur te blijven gebruiken.<sup>37,38</sup>

Wat betreft de foetale risico's op langere termijn werden in de individuele trials geen significante verschillen vastgesteld in het voorkomen van andere belangrijke neonatale morbiditeit zoals bronchopulmonaire dysplasie, neonatale convulsies en necrotiserende enterocolitis. Yokoyama et al. vonden een lager serum calcium en een lager gemiddelde serum alkalische fosfatase bij pasgeborenen die antenataal magnesium sulfaat hadden gekregen versus controles.<sup>39</sup> In een enkele *case report* beschreven Wedig et al. ernstige botmineralisatie na een behandeling intraveneus met intraveneus magnesiumsulfaat gedurende 8 weken.<sup>40</sup> Een vaatverwijdende invloed werd zowel op de umbilicale arterie als in de arteria cerebri media beschreven maar alleen na 34 weken, tevens werd onderdrukking van de trombocytenuitstrooming bij antenataal blootgestelde kinderen vastgesteld.<sup>9,10</sup> Dit zijn de effecten waarnaar werd verwezen bij het bespreken van het mogelijke werkingsmechanisme van magnesium bij neuroprotectie.

### Welke praktische besluiten kan men hierop baseren?

Antenataal magnesiumsulfaat kortdurend toegediend, vermindert betekenisvol het risico voor CP, en dit vooral voor 30-32 weken zwangerschapsduur. Ondertussen hebben meerdere organisaties adviezen geformuleerd rond het gebruik van intraveneus magnesiumsulfaat voor foetale neuroprotectie bij dreigende vroeggeboorte.

De American College of Obstetrics and Gynaecology (ACOG) heeft samen met de Society for Maternal Fetal Medicine een '*clinical opinion*' opgesteld in maart 2010 waarin wordt gesteld dat de beschikbare studies suggereren dat magnesiumsulfaat het risico van *cerebral palsy* in overlevende kinderen significant doet dalen en geadviseerd wordt dit dan ook toe te dienen zonder een concreet advies over de te gebruiken dosis, maar men raadt aan de dosisschema's uit één van de studies te gebruiken.<sup>37</sup> In Australië werd eveneens in 2010 een nationale klinische richtlijn geïntroduceerd waarbij het intraveneus toedienen van magnesium als foetale/neonatale neuroprotectie zowel bij dreigende vroeggeboorte werd aanbevolen met name bij minder dan 30 weken.<sup>26</sup> Deze richtlijn adviseert pragmatisch een oplaaddosis van vier gram over 20 tot 30 minuten en dan één gram/uur tot aan de geboorte voor maximaal 24 uur. Indien een keizersnede is gepland, moet vier uur voor de ingreep gestart worden en de toediening van magnesium staat los van het aantal kinderen (tweeling, drieling, ...), de reden van preterm partus, pariteit, wijze van bevallen en het al of niet gekregen hebben van corticosteroiden. De Canadese Society of Obstetrics and Gynaecology introduceerde in mei 2011 een Clinical Practice Guideline.<sup>41</sup> Zij stellen dat vrouwen met een dreigende vroeggeboorte beneden 32 weken antenataal magnesiumsulfaat toegediend moeten krijgen en dat de toediening afgebroken moet worden indien de vroeggeboorte niet meer imminent is of na maximum 24 uur. Zij stellen dat indien besloten wordt magnesiumsulfaat te starten, tocolyse gestopt moet worden. De Amerikaanse en Australische richtlijnen sluiten de combinatie tocolyse en magnesium niet uit. De in Canada voorgestelde dosissen zijn vier gram intraveneuze oplaaddosis over 30 minuten, gevolgd door één gram/uur tot aan de geboorte, identiek aan het Australische schema. Eveneens adviseren zij voor een geplande vroeggeboorte magnesiumsulfaat te starten, ongeveer vier uur voor de geboorte, met het identieke schema als reeds vermeld. Alle adviezen vermelden dat er onvoldoende bewijs is om een kuur al of niet te herhalen.

De Royal College of Obstetricians and Gynaecologists publiceerde in augustus 2011 een '*scientific impact paper*' waarin gesteld wordt dat magnesiumsulfaat het risico op CP bij preterm geboren kinderen vermindert en dat deze kennis, alhoewel niet nieuw, blijkbaar moeilijk tot de klinische praktijk doordringt. Praktische adviezen omtrent dosering, timing en dergelijke geven zij echter niet.<sup>42</sup>

Het probleem van de beste doelgroep, het beste doseerschema, doseerduur en de follow-up van deze patiënten zal hopelijk door de IRIS, de AMICABLE en de MAGENTA-trial beantwoord worden. De MASP-trial zal helpen de precieze grootte van het effect van magnesium op neonataal hersenlijden in te schatten.

## Besluit

Momenteel is het antenataal toedienen van intraveneus magnesiumsulfaat *evidence based practice* bij een vroeggeboorte beneden 32 weken zwangerschapsduur. Het effect neemt af met de zwangerschapsduur. Het optimale doseerschema is nog niet bekend.

## Literatuur

1. Moster, D., R.T. Lie & T. Markestad, *Long-term medical and social consequences of preterm birth*. NEJM 2008;359:262-273
2. Nelson, K.B. & J.K. Grether, *Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants*. Pediatrics.1995;95:263-269
3. Jacquemyn, Y., *Use of tocolytics and birth outcome*. European Obstetrics and Gynaecology 2010;5:36-38
4. Suzuki-Kakisaka, H., J. Sugimoto, M. Tatarbe, A.M. Romani, M. Ramirez Kithcen Ch & HB. Bernstein, *Magnesium sulfate increases intracellular magnesium reducing inflammatory cytokine release in neonates*. AJRI 2013;doi:10.1111/aji.12118
5. Sugimoto, J., A.M. Romani, A.M. Valentin-Torres, A.A. Luciano, C.M. Ramirez Kitchen, N. Funderburg, S. Mesiano & H.B. Bernstein, *Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism*. J Immunom 2012;188:6338-6346
6. Cross, J.L., B.P. Meloni, A.J. Bakker, S. Lee & N.W. Knuckey, *Modes of neuronal calcium entry and homeostasis following cerebral ischemia*. Stroke research and Treatment 2010; doi: 10.4061/2010/316862
7. Alison, G., Cahill, Molly J, M. Stout, Aeron B & A. Caughey, *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2010;22:122-127.
8. Westermaier, T.H., C.H. Stetter, E. Kunze, N. Willner, F. Raslan, G.H. Vince & R.I. Ernestus, *Magnesium treatment for neuroprotection in ischemic diseases of the brain*. Experimental and Translational Stroke Medicine 2013;5:6
9. Dasgupta, S., D. Ghosh, S.L. Seal, G. Kamilya, M. Karmakar & D. Saha, *Randomized controlled study comparing effect of magnesium sulfate with placebo on fetal umbilical artery and middle cerebral artery blood flow in mild preeclampsia at >= 34 weeks gestational age*. J Obstet Gynaecol Res 2012;38(5):763-771
10. Rhee, E., T. Beiswenger, C.E. Oguejiofor & A.H. James, *The effects of magnesium sulfate on maternal and fetal platelet aggregation*. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(5):478-483
11. Marret, S., L. Marpeau & C. Follet-Bouhamed, *Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome : results of the prospective PREMAG trial*. Gynecol Obstet Fert 2008;36:278-88.
12. Marret S., L. Marpeau & V. Zupan-Simunek, *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect the infant brain: the randomized controlled PREMAG trial*. BJOG 2007;114:310-8.
13. Mittendorf, R., J. Dambrosia & P.G. Pryde, *Association between the use of antenatal magnesium sulphate in preterm labor and adverse health outcomes in infants*. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1111-8.
14. Crowther, C.A., J.E. Hiller, L.W. Doyle & R.R. Haslam, *Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth : a randomized controlled trial*. JAMA 2003;290:2669-76.
15. Rouse, D.J., D.G. Hirtz & E. Thom, *A randomized, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy*. N Engl J Med 2008;359:895-905.
16. Altman, D., G. Carroli & L. Dule, *Do women with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate?* The Magpie trial: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877-90.
17. *Magpie Trial Follow-up Study Collaborative Group*. The Magpie trial : a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia; outcome for children at 18 months. BJOG 2007;114:289-99.
18. Doyle, L.W., C.A. Crowther, P. Middleton, S. Marret & D. Rouse, *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus*. Cochrane Database Syst Rev 2009;1:CD004661.
19. Doyle, L.W., CA Crowther, P Middleton, S. Marre, *Antenatal magnesium sulphate and neurologic outcome in preterm infants : a systematic review*. Obstet Gynecol 2009;113:1327-1333.
20. Conde-Agudelo, A. & R. Romero, *Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation : a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol 2009;200:595-609.
21. Constantine, M.M. & S.J. Weiner, *Effects of antenatal exposure to magnesium sulphate on neuroprotection and mortality in preterm infants : a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2009;114:354-64.
22. The AMICABLE Group. *Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE)*. Syst Rev 2012;21(1):21
23. Nguyen T.M., C.A. Crowther, D. Wilkinson & E. Bain, *Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus*. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28; 2: CD009395. Doi: 10.1002/14651858.CD009395.pub2.
24. Crowther, C.A., P.F. Middleton, D. Wilkinson, P. Ashwood, R. Haslam, *MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestation: neuroprotection trial (MAGENTA) study protocol*. BMC Pregnancy Childbirth 2013; doi:10.1186/1471-2393-13-91
25. Cahil, A., M. Stout & A. Caughey, *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy. Continuing controversy?* Current Opin Obstet Gynecol 2010;22:122-127
26. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development panel. *Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guideline*. Adelaide: The University of Adelaide, 2010
27. Bain E, P. Middleton & C.A. Crowther, *Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk for preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev 2012 Feb 15;2:CD009302
28. Brok, J., L.D. Huusom & K. Thorlund, *Conclusive meta-analyses on antenatal magnesium may be inconclusive! Are we underestimating the risk of random error?* Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 1247-1251
29. Huusom, L.D., J. Brok, H.K. Hegaard, O. Pryds & N.J. Secher, *Does antenatal magnesium sulphate prevent cerebral palsy in preterm infants? The final trial?* Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:1346-1347
30. Ben Ami, M., Y. Giladi & E. Shalev, *The combination of magnesium sulphate and Nifedipine : a cause of neuromuscular blockade*. Br J Obstet Gynecol 1994;101:262-3.
31. Magee, L.A., S. Miremadi & J. Li, *Therapy with both magnesium sulphate and Nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 2005;193:153-63.



32. Snyder, S.W. & M.S. Cardwell, *Neuromuscular blockade with magnesium-sulphate and Nifedipine*. Am J Obstet Gynecol 1989;161:35-6.
33. Kim, S.Y., M. El-Dib, T. Ahmad & H. Aly, *Baseline serum magnesium concentrations and neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight premature infants*. Early Human Development 2013;89:239-242
34. Mittendorf, R., O. Dammann & K.S. Lee, *Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor*. J Perinatol 20;2657-63
35. Abbassi-Ghanavati, M., J.M. Alexander, D.D. McIntire, R.C. Savani & K.J. Leveno, *Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother*. Am J Perinatol 2012;29:795-799
36. Food and Drug Administration. *FDA recommends against prolonged use of magnesium to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies*. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring (MD); 2013. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf
37. ACOG Committee on Obstetric Practice: Society for Maternal-Fetal Medicine. *Committee opinion No 455: Magnesium before anticipated preterm birth for neuroprotection*. Obstet Gynecol 2010;115:669-71.
38. ACOG Committee Opinion No 573 *Magnesium Sulfate Use in Obstetrics*. Obstet Gynecol 2013;122:727-728
39. Yokoyama, K., N. Takahashi & Y. Yada, *Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates*. Early Hum Dev 2010;86:187-91.
40. Wedig, K.E., J. Kogan & E.K. Schorry, *Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity*. J Perinatol, 2006;26:371-4.
41. SOGC Clinical Practice Guideline 258. *Magnesium sulphate for fetal neuroprotection*. May 2011.
42. RCOG Scientific Impact Paper No.29. *Magnesium Sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth*, August 2011

## Samenvatting

Uit vier gerandomiseerde onderzoeken en evenveel hierop uitgevoerde meta-analysen blijkt een significante reductie van hersenverlamming (*cerebral palsy*) met 32% na het toedienen van magnesiumsulfaat voorafgaand aan een preterme partus. Het pathofysiologisch werkingsmechanisme is niet volledig ontrafeld; vermoed wordt een invloed op het inflammatoire proces, zowel bij de moeder als de foetus, en op de *down* regulatie van de neuronale prikkeling. Na langdurige toediening in hoge dosis bestaan ernstige maternale en neonatale nevenwerkingen, deze laatste op het gebied van spiertonus, osteoporose en specifieke cerebrale letsels. Bij toediening gedurende minder dan 48 uur aan een standaard dosis van één gram/uur en een oplaaddosis van vier gram wordt de toxische hoeveelheid niet bereikt. Amerikaanse, Canadese en Australische richtlijnen adviseren het gebruik van intraveneus magnesium bij elke dreigende partus beneden 32 weken. Het '*number needed to treat*' om één hersenverlamming te voorkomen, ligt tussen 15 en 35.

Openstaande vragen blijven het optimale doseschema, het al of niet gebruiken van herhaalde dosissen wanneer de partus succesvol is uitgesteld en een mogelijke vertekening van de resultaten door een te optimistische inschatting van de random error bij meta-analysen. Een RCT die meerdere toedienings-schemata vergelijkt en een *individual patiënt data* meta-analyse zullen deze vragen mogelijk beantwoorden.

## Trefwoorden

Vroeggeboorte, hersenletsel, magnesium

## Summary

Four randomized trials and four meta-analyses have shown a significant reduction of cerebral palsy with 32% when administering magnesium sulfate in case

of a preterm delivery. The pathophysiologic mechanism is not fully unraveled, modulation of the inflammatory process, both in the mother and the fetus, and down regulation of the neuronal stimulation seem to be involved. After long-term administration of magnesium in high doses there are severe maternal and neonatal side effects in the area of maternal and neonatal muscle tone and osteoporosis, specific fetal/neonatal cerebral lesions have also been described. In case of administration for less than 48 hours in a standard dose of 1g/hour and a loading dose of 4g, these toxic amounts are not achieved. American, Canadian and Australian guidelines recommend the use of intravenous magnesium in any threatening delivery at less than 32 weeks. The '*number needed to treat*' to avoid 1 cerebral palsy is between 15 and 35.

Open questions remain the optimal dosing schedule, whether or not repeating when delivery has been successful postponed and a new episode of preterm labour occurs. Some concern has been raised on a too optimistic value for random error which might have led to false conclusions in the classic meta-analysis. Randomized trials comparing different doses and individual patient data meta-analysis might resolve these issues.

## Keywords

Preterm labor, cerebral palsy, magnesium

## Contact

prof. dr. Yves Jacquemyn, UZA  
Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België  
t 00 32 3 821 59 45  
e yves.jacquemyn@uza.be

## Belangenverstrengeling

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

# Redt het ovarium

prof. dr. M.P.M. Burger *gynaecoloog, AMC, Amsterdam*

**De ovariectomie staat vanaf de eerste uitvoeringen ter discussie; er zijn mooie historische overzichten.<sup>1,2,3</sup> Een hedendaagse controversie gaat over het preventief verwijderen van de ovaria in aansluiting aan een hysterectomie bij postmenopauzale vrouwen. In dit artikel wordt duidelijk hoe belangrijk het behoud van de ovaria is.**

## Ziektegeschiedenis

Een 53-jarige vrouw heeft sinds een jaar bijna dagelijks vaginaal bloedverlies waarbij de hoeveelheid wisselt. De laatste, als menstruatie beleefde, bloeding was een half jaar vóórdat het chronische bloedverlies begon. Zij onderging nimmer een operatieve ingreep en gebruikt antihypertensieve medicatie. Patiënte heeft thans geen relatie. Bij onderzoek wordt een vitale vrouw gezien van 91 kg bij een lengte van 1,60 m (BMI = 35 kg/m<sup>2</sup>). Fysisch-diagnostisch is de uterus vergroot met een onregelmatige contour tot twee centimeter onder de navel. De uterus heeft een vast-elastische consistentie en is goed beweeglijk. Echografisch worden aan de fundus twee intramurale myomen gezien met een diameter van respectievelijk tien en zes centimeter. De dikte van het endometrium is niet goed te vervolgen. Uit angst voor pijn geeft zij geen toestemming voor het afnemen van een endometriumzuigbiopt. Bij later hysteroscopisch onderzoek wordt een grillig dik endometrium en enkele gebieden met een versterkte vaattekening gezien. Onderzoek van biopten brengt de klinisch patholoog tot de conclusie 'tenminste complexe atypische hyperplasie, een (endometrioid) adenocarcinoom is niet uitgesloten'. Met patiënte wordt een afspraak gemaakt voor een abdominale hysterectomie met bilaterale adnexextirpatie, in overeenstemming met de richtlijn.<sup>4</sup>

Bij het pre-operatieve gesprek komt aan de orde dat er geen 'harde diagnose' endometriumcarcinoom is, en dat in haar conditie een ovariectomie ook nadelen heeft. Onderwerpen in het gesprek zijn de kans op endometriumcarcinoom en de richtlijn voor behandeling daarvan, het risico van hart- en vaatziekten, verschillende vormen van kanker, overgangsklachten en osteoporose, en de invloed van ovariële hormonen op seksualiteit en kwaliteit van leven. Patiënte

kiest voor behoud van haar eierstokken. De afspraak is om opnieuw over verwijdering van de eierstokken te spreken als na de operatie onverhoopt een carcinoom in de uterus wordt gevonden. De volgende dag volgt een hysterectomie, die op typische wijze en zonder complicaties wordt uitgevoerd. De macroscopisch normale adnexen (ovaria en tubae) blijven in situ. De klinisch patholoog diagnostiseert een graad I endometrioid adenocarcinoom zonder invasie (stadium Ia G1). In de oncologiebespreking wordt geconcludeerd dat een laparoscopische adnexextirpatie geïndiceerd is, maar ook dat het risico op een metastase erg klein is, en ook dat deze ingreep niet persé noodzakelijk is. Patiënte besluit tot het behoud van haar ovaria.

## Indicaties en richtlijnen

Volgens bijlage 16 van de 'evidence-based' richtlijn endometriumcarcinoom bestaat bij complexe hyperplasie met atypie een gerede kans (17-40%) op endometriumcarcinoom.<sup>4</sup> Voor een postmenopauzale patiënte betekent dit een advies voor uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie. Voor premenopauzale patiënten daarentegen wordt dit advies voor adnexextirpatie niet gegeven. Klaarblijkelijk is het advies om de adnexen te verwijderen bij postmenopauzale vrouwen niet gebaseerd op oncologische overwegingen. In grote series van patiënten met atypische (simpele en complexe) hyperplasie wordt ook geen melding gemaakt van metastasen naar het ovarium.<sup>5,6</sup> Gangbare argumenten om adnexen wel te verwijderen zijn ingegeven door preventieve overwegingen:

1. de kans op metastasen in het ovarium vanuit een endometriumcarcinoom dat er mogelijk is (en waarover het postoperatieve histopathologische onderzoek uitsluitel moet geven);
2. het verwijderen van een bron van oestrogenen en/of perifeer te converteren androgenen die de groei van occulte metastasen van een endometriumcarcinoom zou kunnen stimuleren;
3. het sterk reduceren van de kans op ovariumcarcinoom en
4. het voorkómen van een ingreep voor een mogelijk toekomstige benigne ovariumtumor.

**Tabel 1. Kwantitatieve vergelijking van de doodsoorzaak bij vrouwen die een hysterectomie mét adnexectipatie en vrouwen die een hysterectomie zónder adnexectipatie ondergingen**

Aantal sterfgevallen na UE + BSO n=16.914	Aantal sterfgevallen na UE - BSO n=13.203	Doodsoorzaak	Kansverhouding (hazard ratio) op sterfte (95% betrouwbaarheidsinterval)
4	44	eierstokkanker	0,06 (0,02-0,17)
173	133	borstkanker	0,89 (0,69-1,15)
269	162	longkanker	1,29 (1,04-1,61)
101	49	darmkanker	1,49 (1,02-2,18)
1081	690	elke vorm van kanker	1,16 (1,05-1,29)
481	281	hart- en vaatziekten	1,19 (1,01-1,39)
2850	1749	alle oorzaken samen	1,13 (1,06-1,21)

Voor alle statistische modellen is de kansverhouding gecorrigeerd voor de invloed van de leeftijd, de leeftijd bij hysterectomie, body-massindex in 1976, rookgedrag, gebruik van hormonale substitutietherapie, duur orale anticonceptiegebruik voorafgaand aan hysterectomie, pariteit, lichamelijke activiteit, alcoholgebruik en aspirinegebruik. Voor de statistische modellen voor specifieke doodsoorzaken zijn daarbovenop nog een aantal andere voor die doodsoorzaak relevante risicofactoren onder controle gebracht. De mediane-observatieduur voor de overledenen (van opname in de studie tot overlijden) is 19,4 jaar. UE = uterusectipatie, BSO = bilaterale salpingo-oophorectomie.

Maar misschien is het belangrijkste, ongeschreven, argument wel dat het postmenopauzale ovarium er niet meer toe doet.

### Somatische effecten van ovariectomie

Dr. Frank Speizer initieert in 1976 de *Nurses' Health Study* naar de lange-termijn gevolgen van orale anticonceptiva. Hij schrijft 170.000 gediplomeerde en gehuwde verpleegkundigen van 30-55 jaar aan met het verzoek een uitgebreide enquête in te vullen over hun gezondheid en medische voorgeschiedenis. Hij kiest voor verpleegkundigen in de later terecht gebleken verwachting dat zij betrouwbare gegevens aanleveren. Ruim 122.000 vrouwen reageren positief op het verzoek. Na 1976 wordt de vrouwen elke twee jaar opnieuw aangeschreven om veranderingen in hun medische conditie te registreren en elke ronde is het responspercentage ongeveer 90%. In 1980 wordt een cohort gemaakt van vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en elke twee jaar worden nieuwe patiënten aan dit cohort toegevoegd. De onderzoekers registreren o.a. gegevens over de ovaria, over het ontstaan van kanker en hart- en vaatziekten, en over de risicofactoren daarvan.

Parker et al. publiceren in 2013 een artikel waarin zij de sterfte vergelijken van vrouwen bij wie de ovaria zijn verwijderd en vrouwen bij wie de ovaria zijn behouden tijdens de hysterectomie.<sup>7</sup> In het cohort zijn ruim 30.000 vrouwen, waarvan bij 56% de ovaria zijn verwijderd en 44% de ovaria zijn behouden. De dataverzameling voor deze publicatie eindigde in 2008, zodat de langste observatieperiode (vanaf 1980) 28 jaar is. Bilaterale ovariectomie verlaagt de kans om te overlijden aan ovariumcarcinoom tot een fractie van de kans die vrouwen mét ovaria hebben. Ook de kans op overlijden aan borstkanker daalt,

maar wel veel minder sterk en dan ook nog alleen als de ingreep wordt verricht vóór de leeftijd van 47,5 jaar. Daarentegen hebben vrouwen na hysterectomie met bilaterale ovariectomie een hogere kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten, longkanker en darmkanker dan vrouwen na hysterectomie met behoud van de ovaria. Ondanks de verminderde sterfte aan ovariumcarcinoom en mammacarcinoom, heeft een vrouw zonder ovaria 13% minder kans om in leven te zijn bij het sluiten van de studie dan een vrouw bij wie de ovaria zijn behouden bij de hysterectomie. De gegevens zijn opgenomen in tabel 1. Het gaat hier om gemiddelde effecten over alle leeftijden. In een eerdere studie hebben Parker et al. laten zien dat de effecten het grootst zijn bij bilaterale ovariectomie op relatief jonge leeftijd, maar zich laten gelden bij een ingreep tot op 65-jarige leeftijd.<sup>8</sup> De relatie van bilaterale ovariectomie met een verhoogde incidentie van heel verschillende ziekten is voor elke ziekte biologisch plausibel gemaakt en bevestigd in onafhankelijke observationele studies.<sup>7</sup> Eveneens opmerkelijk is dat oestrogeentherapie na hysterectomie met medenemen van de ovaria de genoemde negatieve effecten op alle fronten keert.<sup>7</sup>

De *U.S. National Institutes of Health* willen vanaf de jaren 80 van de vorige eeuw dat er structureel meer aandacht komt voor de gezondheid van postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 50-79 jaar. De *Women's Health Initiative* omvat een aantal studies met een interventie en een groot observationeel onderzoek. De bekendste studie is de *Hormone Therapy RCT* die primair is bedoeld om het effect op de incidentie van hart- en vaatziekten en botbreuken te onderzoeken. De studie wordt voortijdig afgebroken vanwege de toegenomen incidentie van borstkanker bij vrouwen in de onderzoeksarm met de combina-

tie oestrogeen en progestageen (terwijl er juist een lagere incidentie werd gezien in de onderzoeksarm met alleen oestrogeen).<sup>9,10</sup> Uit het observationele deel van de *Women's Health Initiative* studie zijn recent gegevens verschenen van een deelcohort van ruim 25.000 vrouwen (bij inclusie postmenopauzaal en in de leeftijd van 50-79 jaar) waarvan 56% een hysterectomie had ondergaan mét bilaterale ovariectomie en 44% een hysterectomie met behoud van beide ovaria. Er is statistisch geen significant risico van bilaterale ovariectomie op het latere vóórkomen van hart- en vaatziekten, heupfracturen en kanker. De *Women's Health Initiative* studie is door de relatief korte observatieduur (7,6 (SD 1,6)) in het nadeel ten opzichte van de *Nurses' Health Study* met een langste observatieduur van 28 jaar. Uit subgroep analyses binnen de *Nurses' Health Study* blijkt dat ovariectomie vooral de patiënten raakt met een laag risico op hart- en vaatziekten en 80% van de sterfte aan deze groep van aandoeningen optreedt 15 jaar of meer na de ovariectomie.<sup>7</sup> Bovendien bestaat bij de *Womens' Health Initiative* studie een grotere kans op misclassificatie van de postoperatieve status van de ovaria, een grotere kans op *survivor bias* (gemiddelde leeftijd van patiënten bij inclusie in de *Womens' Health Initiative* studie was 63 jaar versus 51 jaar in de *Nurses' Health Study*), en is de kans om verschillen tussen de groepen te ontdekken (de 'power') kleiner. De zeggingskracht van de gegevens uit de *Women's Health Initiative* studie is vooralsnog heel beperkt.

Er is in de literatuur een discussie gaande over het effect van bilaterale ovariectomie op de incidentie van neurologische en psychiatrische aandoeningen. De observationele studies over dit onderwerp hebben methodologische tekortkomingen die een onbetwiste conclusie in de weg staan.<sup>11</sup> Dit deelonderwerp blijft verder buiten beschouwing.

### Seksualiteit en welbevinden na ovariectomie

Naast het effect op de incidentie van somatische ziektebeelden, heeft de bilaterale ovariectomie ook gevolgen voor lichamelijke functies of de beleving daarvan. Met een bilaterale ovariectomie wordt de concentratie circulerend testosteron gehalveerd.<sup>12</sup> Dat er toch nog een minimale concentratie oestrogenen circuleert is het gevolg van perifere conversie van dehydroepiandrosteron (DHEA) uit de bijniere.<sup>13</sup> In een natuurlijke overgang dalen de androgenen nauwelijks en dalen de oestrogenen veel geleidelijker. Overgangsklachten zijn in een iatrogene postmenopauze dan ook heftiger dan in een natuurlijke postmenopauze. Postmenopauzale vrouwen die een bilaterale ovariectomie ondergaan kunnen opnieuw of verhevigde overgangsklachten ontwikkelen.<sup>14</sup>

Finch en Narod hebben de uitkomsten op een rij gezet van verschillende studies over de functionele en subjectieve gevolgen van bilaterale ovariectomie bij jonge vrouwen met een genetisch of familiair verhoogd risico op ovariumcarcinoom.<sup>15</sup> Illustratief is een studie uit eigen land waarin 846 vrouwen zijn betrokken waarvan 369 vrouwen (44%; gemiddelde leeftijd 49 jaar) een bilaterale adnexectomie en 477 vrouwen (56%; gemiddelde leeftijd 47 jaar) een periodiek gynaecologisch onderzoek ondergingen. In beide groepen was het percentage seksueel actieve vrouwen vergelijkbaar. Patiënten die een bilaterale adnexectomie ondergingen scoorden significant lager op een schaal voor lustbeleving (zin, opwindend, tevredenheid): gemiddelde score 9,6 (SD 3,5) versus 10,7 (SD 3,2) voor vrouwen die periodiek worden onderzocht ( $p < 0,05$ ). Ook de subjectief ervaren fysiologische aanpassingsreactie (lubricatie, pijnloze penetratie) is bij patiënten die een bilaterale adnexectomie ondergingen minder goed: gemiddelde score 4,4 (SD 1,7) versus 5,1 (SD 1,4) voor vrouwen die periodiek worden onderzocht ( $p < 0,05$ ).<sup>16</sup> In een afzonderlijke studie hebben de onderzoekers laten zien dat hormoontherapie (combinatie van oestrogeen met progesteron, of tibolon) de fysiologische aanpassingsreactie bij seksuele interactie niet verbetert. Een opvallende bevinding is bovendien dat hormoontherapie na bilaterale ovariectomie minder effectief is in het keren van de gangbare overgangsklachten (opvliegers, vaginale droogheid) dan na een natuurlijke menopauze; deze bevindingen zijn door andere onderzoekers bevestigd.<sup>17</sup>

Het effect van een bilaterale ovariectomie komt ook goed naar voren bij een vergelijking van aspecten van seksualiteit bij vrouwen die een endometriumresectie ( $n = 3845$ ; gemiddelde leeftijd vijf jaar na behandeling 47,9 jaar) en vrouwen die een hysterectomie met bilaterale ovariectomie ( $n = 2305$ ; gemiddelde leeftijd vijf jaar na behandeling 50,6 jaar) ondergingen vanwege abnormaal uterine bloedverlies. Vijf jaar na de behandeling is de prevalentie van zowel een ernstig libidoverlies als een ernstige opwindingsstoornis in de groep vrouwen die een endometriumresectie hebben ondergaan ongeveer 10%. Vrouwen die een hysterectomie met bilaterale ovariectomie ondergingen hebben een bijna twee keer grotere kans op ernstig libidoverlies (OR=1,80; grenzen van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn 1,51 en 2,14) en op een ernstige opwindingsstoornis (OR=1,82; grenzen 95% BI zijn 1,52 en 2,19). Deze cijfers zijn gecorrigeerd voor leeftijd en hormoontherapie.<sup>18</sup>

De rol van androgenen strekt verder dan de betekenis voor seksualiteit. Androgenen beïnvloeden ook de botdichtheid, spiermassa en spierkracht, verdeling van vetweefsel over het lichaam, stemming, energie en psychisch welbevinden. In 2001 werd een

conferentie gewijd aan de betekenis van androgenen voor de gezondheid en het welbevinden van vrouwen. De diagnose *'female androgen insufficiency'* werd geformuleerd met als belangrijke klinische karakteristieken 1) een verminderd gevoel van welbevinden of dysfore stemming, 2) aanhoudende onverklaarde vermoeidheid en 3) seksuele functieveranderingen met verminderd verlangen, verminderde gevoeligheid voor opwinding, en verminderd plezier. De diagnose mag in de postmenopauze pas gesteld worden na adequate oestrogene substitutie. Gezien alle problemen met de laboratoriumbepalingen van androgenen kreeg deze parameter een bescheiden plaats: de concentratie vrij testosteron moet vallen binnen het laagste kwartiel van de concentratieverdeling bij 20-40 jarige vrouwen. De definitie van het *'female androgen insufficiency syndrome'* maakt dat de differentiaaldiagnose lang is.<sup>19</sup>

Het is niet consistent gelukt om met observationeel epidemiologisch onderzoek aan te tonen dat het algemeen welbevinden is verminderd na hysterectomie met bilaterale ovariectomie, en dat verbaast niet. Het algemeen welbevinden is in deze context van veel factoren afhankelijk zoals de leeftijd, de mentale conditie vóór de operatie, betrokkenheid bij de besluitvorming over de verwijdering van de ovaria, tevredenheid met het effect van de hysterectomie, postoperatieve oestrogene substitutie, etc. Bovendien speelt het fenomeen van de *'response shift'*, waarmee wordt bedoeld dat mensen zich aanpassen aan hun nieuwe omstandigheden door verandering van hun opvattingen, waarden en verwachtingen. Voor het onderzoek naar de relatie van hormoonconcentratie en algemeen welbevinden is de experimentele setting daarom geschikter. Shifren et al. hebben aangetoond dat fysiologische hoeveelheden transdermaal testosteron (300 µg per dag) naast een positief effect op de seksualiteitsbeleving ook een positief effect hebben op het algemeen welbevinden.<sup>20</sup>

### Het advies voor onze patiënte

Het is een groot misverstand dat de ovaria er bij postmenopauzale vrouwen niet meer toe doen. Het ovarium draagt substantieel bij aan de vorming van androgenen die in andere weefsels voor een deel worden omgezet in oestrogenen. Deze oestrogenen beschermen voor hart- en vaatziekten en verschillende vormen van kanker. De gegevens in tabel 1 zijn een gemiddelde over alle leeftijden. Parker et al. hebben een rekenmodel gemaakt voor een vrouw van 50-54 jaar, de leeftijdscategorie van onze patiënte. In een hypothetisch cohort van 10.000 vrouwen van 50-54 jaar die een hysterectomie met bilaterale ovariectomie ondergaan, zullen 858 vrouwen minder de leeftijd van 80 jaar bereiken dan in hetzelfde cohort van vrouwen die een hysterectomie met behoud van de ovaria ondergaan.<sup>8</sup>

Met het behoud van de ovaria blijft het risico op ovariumcarcinoom bestaan. Het ovariumcarcinoom komt echter veel minder vaak voor dan hart- en vaatziekten en kanker van darm of longen. Een enkele vrouw zal vragen om verwijdering van de ovaria omdat zij in de familie of in de directe omgeving is geconfronteerd met ovariumcarcinoom. Het is een voorbeeld van *'availability bias'*, die het zicht op het werkelijke risico ontnemt. Bij een vrouw van 50-54 jaar is de kans om voor het tachtigste levensjaar te overlijden aan ovariumcarcinoom geschat op 1:200.<sup>8</sup> Opmerkelijk is dat alleen al de verwijdering van de baarmoeder de kans op ovariumcarcinoom met een derde verlaagt, een fenomeen waarvoor vooralsnog geen eenduidige verklaring is.<sup>21,22</sup> Door het behoud van de ovaria blijft het risico op borstkanker voor onze patiënte onveranderd. De verlaagde kans op borstkanker geldt immers alleen voor vrouwen bij wie de ovaria op relatief jonge leeftijd (vóór 47,5 jaar) zijn verwijderd.

Theoretisch is het een optie om het risico op ovariumcarcinoom te verlagen en de daardoor ontstane verhoogde risico op andere aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, darmkanker en longkanker te keren met oestrogeentherapie. Substitutie met alleen oestrogenen, zoals mogelijk na hysterectomie, verlaagt zelfs het risico op mammacarcinoom (in tegenstelling tot hetgeen velen nog aannemen). Bovendien lijkt het extra risico op trombose met dermale applicatie van oestrogenen onbeduidend.<sup>23</sup> Oestrogeentherapie keert niet de negatieve effecten van het verlies van androgenen. Tot op hoge leeftijd produceren ovaria androgenen en veel ouderen zijn seksueel actief, in tegenspraak met het stereotype van de oudere vrouw als asexueel en onaantrekkelijk. Onderzoek van seksualiteit van ouderen krijgt gaandeweg meer aandacht.<sup>24,25</sup> Androgenen hebben ook een positief effect op het algemeen welbevinden. De subjectieve effecten (van het verlies van) androgenen zijn moeilijk in maat en getal uit te drukken en laten zich moeilijk verbaliseren. Dat betekent al heel gauw dat het belang wordt ondergewaardeerd of in het geheel niet aan de orde komt.

De thans beschikbare informatie over de vele negatieve gevolgen van ovariectomie vraagt van gynaecologen een ander denken over het postmenopauzale ovarium dan in het recente verleden nagenoeg algemeen het geval was. Een preventieve ovariectomie behoeft een strikte indicatie.



## Referenties

- Moscucci, O., *The science of women. Gynaecology and gender in England 1800-1929*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990 (Chapter 5. The 'unsexing' of women).
- Mitchinson, W., *The nature of their bodies. Women and their doctors in Victorian Canada*. Toronto: University of Toronto Press, 1991 (Chapter 9. Gynaecological surgery).
- Dally, A., *Vrouwen onder het mes*. Amsterdam: Forum, 1993 (Hoofdstuk 8. Behandelingen).
- www.oncoline.nl/richtlijn/bijlage.php?bijlage\_id=16
- Trimble, C.L., J. Kauderer, R. Zaino et al. *Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia*. *Cancer* 2006; 106: 812-819.
- Rakha, E., S.C. Wong, I. Soomro, Z. Chaudry, A. Sharma, S. Deen, S. Chan, J. Abu, D. Nunns, K. Williamson, A. McGregor, R. Hammond & L. Brown, *Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy*. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1683-1690.
- Parker, W.H., D. Feskanich, M.S. Broder et al. *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study*. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 121: 709-716.
- Parker, W.H., M.S. Broder, L. Zhimei et al. *Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease*. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:354-361.
- Rossouw, J.E., G.L. Anderson, R.L. Prentice et al. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333.
- Anderson, G.L., M. Limacher, A.R. Assaf et al. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy*. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
- Rocca, W.A., B.R. Grossardt & L.T. Shuster, *Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity*. *Brain Research* 2011; 1379: 188-198.
- Bui, H.N., E.A. Struys, F. Martens, W. de Ronde, L.M. Thienpont, P. Kenemans, M.O. Verhoeven, C. Jakobs, H.M. Dijkstra & M.A. Blankenstein, *Serum testosterone levels measured by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry in postmenopausal women versus those in women who underwent bilateral oophorectomy*. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 248-252.
- Labrie, F., C. Martel & J. Balsler, *Wide distribution of serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary?* *Menopause* 2011; 18: 30-43.
- Gallicchio, L., M. Whiteman, D. Tomic, K. Miller, P. Langenberg & J. Flaws, *Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes*. *Fertil Steril* 2006; 85: 1432-1440.
- Finch, A., S.A. Narod, *Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: a review*. *Maturitas* 2011; 70: 261-265.
- Madalinska, J.B., J. Hollenstein, E. Bleiker, M. van Beurden, H.B. Valdimarsdottir, L.F. Massuger, K.N. Gaarenstroom, M.J.E. Mourits, R.H.M. Verheijen, E.B.L. van Dorst, H. van der Putten, K. van der Velden, H. Boonstra & N.K. Aaronson, *Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6890-6898
- Madalinska, J.B., M. van Beurden, E.M.A. Bleiker et al. *The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo oophorectomy*. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-3582.
- McPherson, K., A. Herbert, A. Judge et al. *Psychosexual health 5 years after hysterectomy: population-based comparison with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding*. *Health Expectations* 2005; 8: 234-243.
- Bachman, G., J. Bancroft, G. Braunstein et al. *Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment*. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-665.
- Shifren, J.L., G.D. Braunstein, J.A. Simon et al. *Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy*. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.
- Chiapparino, F., F. Parazzini, A. Decarli et al. *Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 318-322.
- Rice, M.S., M.A. Murphy, A.F. Vitonis et al. *Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England Case-Control Study*. *Int J cancer* 2013; 133: 2415-2421.
- Santen, R.J. et al. *Executive summary: postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(Suppl 1):S1-S66.
- Swinnen, A., *Seksualiteit van ouderen. Een multidisciplinaire benadering*. Amsterdam: Amsterdam University Press, 2011 (voor ons doel met name hoofdstuk 5 van Galajdova L, Depypere H en Temmerman M. Seksualiteit van vrouwen na de overgang van menopauze).
- Montemurro, B. & J.M. Siefken, *Cougars on the prowl? New perceptions of older women's sexuality*. *J Aging Studies* 2014; 28: 35-43.

## Samenvatting

Bij een 53-jarige vrouw wordt complexe hyperplasie met atypie van het endometrium vastgesteld. Volgens de 'evidence-based' richtlijn bestaat een indicatie voor hysterectomie met bilaterale adnexectomie. De vraag ligt voor of het verdedigbaar is dat haar ovaria worden verwijderd als deze tijdens de operatie normaal worden bevonden. De *Nurses' Health Study* heeft laten zien dat een vrouw van 50-54 jaar die de ovaria bij een hysterectomie behoudt, 8-9% meer kans heeft om 80 jaar te worden dan een leeftijdsgenote die de ovaria laat uitnemen. Het behoud van de eierstokken is geassocieerd met een geringere kans op sterfte aan hart- en vaatziekten en relatief veel voorkomende kwaadaardige aandoeningen zoals longkanker en darmkanker. Deze effecten worden toegeschreven aan oestrogenen die in de postmenopauze worden gevormd door perifere conversie van androgenen. Behoud van de eierstokken betekent dat de kleine (1:200 voor een 50-54 jarige vrouw) kans op eierstokkanker blijft bestaan. Op deze leeftijd heeft behoud of verwijdering van de ovaria geen invloed op de kans om te overlijden aan borstkanker.

Androgenen uit het ovarium dragen bij aan het algemene welbevinden en het seksuele functioneren, ook in de postmenopauze. Bij deze effecten gaat het vooral over emoties en gevoelens, en die

laten zich niet altijd even gemakkelijk in woorden uitdrukken. Dat betekent al gauw dat het belang wordt ondergewaardeerd of in het geheel niet aan de orde komt. De psychische en seksuele effecten van androgenen zijn een reden temeer om terughoudend te zijn met het verwijderen van ovaria.

#### **Trefwoorden**

Hysterectomie, ovariectomie, adnexectomie, overleving, hart- en vaatziekten, kanker, seksualiteit, welbevinden

#### **Summary**

A 53 year old woman is diagnosed with complex hyperplasia with atypia of the endometrium. According to the evidence-based (Dutch) guideline, a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy has to be performed. The question is whether it can be justified to remove her ovaries if they look normal during the surgical procedure. The Nurses' Health Study has shown that a 50-54 years old woman whose ovaries are preserved at hysterectomy, has 8-9% more chance to become 80 years old than a woman of the same age who consents in the excision of her ovaries. The preservation of the ovaries is associated with a smaller chance of mortality due to cardiovascular disease and rather common malignant diseases like lung cancer and bowel

cancer. These effects are ascribed to estrogens that in postmenopausal women result from peripheral conversion of androgens. Preservation of the ovaries implies that the small (1:200 for a women of 50-54 years) probability of ovarian cancer remains. At this age, preservation or excision of the ovaries does not influence the mortality risk of breast cancer. Androgens from the ovary contribute to general wellbeing and sexual functioning, in the postmenopause too. These effects are concerned especially with emotions and feelings, which are not always easily verbalized. It means that their importance can be easily underestimated or not addressed at all. The psychic and sexual effects of androgens are all the more a reason to be reticent in surgical excision of ovaries.

#### **Keywords**

Hysterectomy, ovariectomy, salpingo-oophorectomy, cardiovascular disease, cancer, sexuality, wellbeing

#### **Correspondentie**

Prof. dr. MPM Burger, *gynaecoloog*  
e m.p.m.burger@amc.uva.nl

#### **Verklaring belangenverstrengeling:**

De auteur verklaart dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

## Het zelfportret van J.B. Trimbos

Prof. dr. J.B. Trimbos is zoon van een hoogleraar psychiatrie en van een longarts. Hij werd geboren in Utrecht waar hij ook zijn studie geneeskunde deed. De specialisatie in de gynaecologie volgde in Leiden en aanvullende training in de gynaecologische oncologie in het NKI-AvL in Amsterdam en het Brigham and Women's Hospital in Boston. Als visiting professor werkte hij in 1990/1991 in het Royal Hospital for Women van de University of New South Wales in Sydney. Sinds 1992 is hij hoogleraar gynaecologische oncologie in Leiden en hoofd van de afdeling Gynaecologie aldaar. Vanaf 2008 is hij tevens voorzitter van een van de drie klinische divisies van het LUMC. Het belangrijkste belangstellingsgebied van Baptist Trimbos is de chirurgie, zowel de basale aspecten van handvaardigheid en materialen als meer specifieke aspecten op het gebied van de algemene en oncologische gynaecologie. Over deze onderwerpen is van zijn hand een groot aantal wetenschappelijke artikelen verschenen. Hij is als enige Nederlandse (werkzame) (bekken)chirurg lid van de Society of Pelvic Surgeons voor welke organisatie hij ook vice-president was. Internationaal is zijn naam verbonden met de ontwikkeling van het zenuwsparend opereren bij de radicale chirurgie van het cervixcarcinoom en het belang van chirurgisch stageren van het vroegstadium ovariumcarcinoom.

Binnen de NVOG heeft professor Trimbos veel gedaan aan de centralisatie en kwaliteitsverbetering van de gynaecologische oncologie. Hij was aansluitend secretaris en voorzitter van de WOG en voorzitter van vijf achtereenvolgende commissies die de contouren van de oncologische centra in ons land en de concentratie en spreiding van oncologische zorg in de loop van vijftien jaar hebben uitgewerkt.

Baptist Trimbos is getrouwd met de gynaecoloog Trudy Trimbos en heeft twee kinderen: Krijn (1979) en Roesja (1983). Zijn afkeer van bureaucratie en regelgeving wordt slechts geëvenaard door zijn liefde voor risotto en Kennedy. Zijn hobby's zijn, behalve opereren, squash, taekwondo en vulpennen.

### *Mijn belangrijkste verdienste*

- Belang van chirurgische stagering bij het vroege ovariumcarcinoom op de kaart gezet (EORTC Action trial eerste en mature versie).
- Bestuurlijke bijdrage aan centralisatie van gynaecologische oncologie (nota's Wagon, Klinker, Concentratie en Spreiding 2000/2005, Stijgbeugel).
- Zenuwsparende operatietechniek ontwikkeld voor de radicale hysterectomie.
- Abdominale trachelectomie bij het cervixcarcinoom ontwikkeld.

- Basaal chirurgisch onderwijs (Cobracursussen en -dagen).

### *Mijn belangrijkste tekortkoming*

Afkeer van technocratisch leiderschap en management. Allergie voor 'paperwork' en bureaucratie.

### *Mijn grootste inspirator in en buiten het vak*

Drie grote chirurgen van mijn generatie:

- Neville Hacker vanwege zijn ervaring en kennis
- Angelo Maggioni vanwege zijn handvaardigheid
- Michael Hockel vanwege zijn onconventionele nieuwe hypothese.

Buiten het vak: Kennedy, vanwege de vonk van inspiratie en positivisme die hij opriep.

### *Wie zou ik het liefste willen zijn*

Andy García vanwege zijn haar. Maar niet langer dan twee weken.

### *Mijn favoriete bezigheden*

Opereren, koken, schrijven of lezen in de zon, nieuwe Apple gadgets installeren.

### *Mijn favoriete auteurs*

Ian McEwan, John Irving, Robert Frost, Malcolm Gladwell

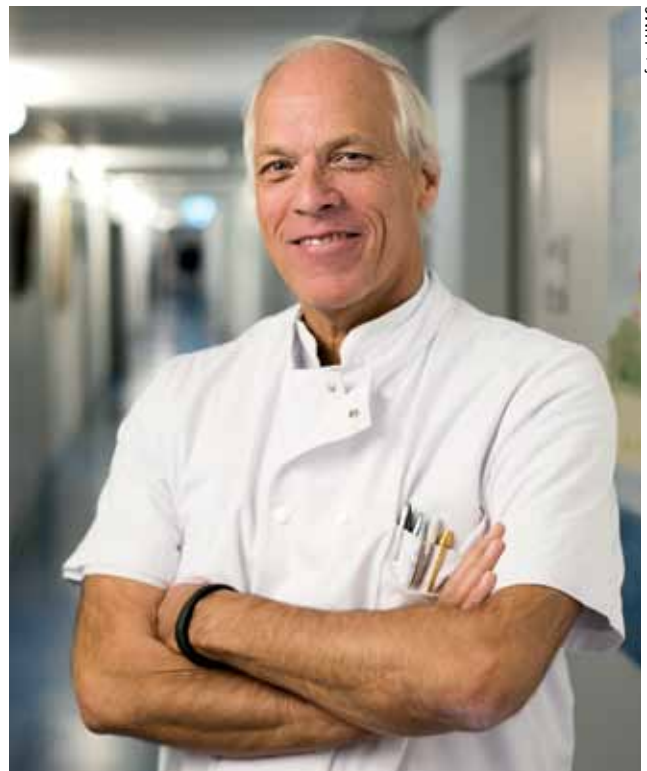


Foto LUMC

### *Mijn favoriete muziek*

Wisselend en afhankelijk van de situatie. Op de OK: lounge of Fat Freddie's Drop; bij sluiten popmuziek; bij het koken: jazz; bij het werken: klassiek.

### *Mijn favoriete films*

Meglio Juventut, Love Actually, The Gladiator, The Rock

### *Mijn motto*

Omarm de tolerantie en stop met de hufterigheid.

### *Mijn grootste teleurstelling*

Binnen het vakgebied maar ook daarbuiten de maatschappelijke ontwikkeling van regelgeving en veiligheidswaan, voortkomend uit een achtergrond van wantrouwen en achterdocht. Het resultaat is een keurslijf van regeldichtheid en een steeds groeiende berg verzoeken en opdrachten om voortdurend verantwoording af te leggen van ons doen en laten onder het mom van kwaliteitsbewaking.

Onze bureaucratie hangt samen met angst. Angst voor onveiligheid. En de reflex is regelgeving, protocollen, richtlijnen, werkdocumenten en voorschriften. In de loop der tijd is de regeldichtheid uitgemond in een schier ondoordringbaar woud van administratieve lasten. Voeg daarbij het toenomen claimgedrag en de dreiging van de gigantische media-druk in het geval er iets fout gaat, en de cultuur van angst, wantrouwen en indekgedrag is geboren. Kortom, we hebben een cultuurprobleem. En een cultuurprobleem is meestal niet van de ene dag op de andere op te lossen. Veel regels schieten hun doel voorbij. Het LUMC, waar ik werk, heeft op dit moment 20.135 medische protocollen. Niet alleen schieten al die regels en al dat papier hun doel voorbij; ze dragen ook nog het intrinsieke risico met zich mee van een averechts effect. In plaats van te werken aan kwaliteit en veiligheid, aan werkelijke communicatie met onze patiënten, aan verbeteringen op de werkvloer, zitten we zuchtend achter ons bureau en staren droevig naar de stapels papier die steeds hoger worden.

De veiligheidsgekte heeft een geheel eigen maffia gemobiliseerd, kantoren vol bureaucraten als meeuwen boven een vuilnisbelt. Deze maffia houdt de illusie van een 100% veilige zorg, en daarmee zichzelf, behendig in stand. Het eerste hulpmiddel hierbij is de mythe dat *veiligheidsstreven* en *kwaliteit* synoniemen zijn. Niemand zal kunnen ontkennen dat een onveilige zorg kwaliteitsarm is. Maar wat er nu gebeurt speelt zich af aan de andere kant van het spectrum. De curve van de veiligheidswinst is daar exponentieel geworden en zal de asymptoot van 100% nooit raken, wat we ook doen. Toch blijven we het proberen, met een weerzinwekkende hoeveelheid papier, voorschriften, regels en richtlijnen, alles onder het mom van het sleetse mantra: transparantie.

### *Hoe ervaar ik de afgelopen ontwikkelingen en de recente veranderingen in het opleiden?*

Ik neem als voorbeeld het opleiden in de gynaecologische chirurgie omdat ik daar het meeste tijd aan besteed maar dat staat in de beschouwing model voor alle andere vormen van opleiden.

Dat opleiden is ingrijpend veranderd. Voor iedere opleidingssituatie maar vooral voor die aspecten waar handvaardigheid vereist is en waarin zich regelmatig acute situaties voordoen, waarbij er geen tijd is voor het consulteren van anderen of het raadplegen van richtlijnen en protocollen, is het maken van vlieguren noodzakelijk. Het getal 10.000 is hierbij genoemd en dat geldt voor het in excellentie uitoefenen van zulke uiteenlopende activiteiten als topsport, vliegen, balletdansen, concertmuziek, acrobatiek en... chirurgie. Door de veranderingen in de opleiding en nieuwe methodieken en ontwikkelingen als embolisatie, ablatie, progesteronspiraal, dalende pariteit en nog andere, wordt de spoeling voor het onderwijzen van de gynaecologische chirurgie wel erg dun. Met de veranderingen in de opleiding bedoel ik zowel de hardnekkig bepleite verkorting van de opleiding als allerlei maatschappelijke ontwikkelingen als werktijdenbesluit, compensatie voor de diensten, parttime werken, zwangerschapsverlof, ouderschapsverlof en verplichte theoretische cursussen. Op zich zijn dit prijzenswaardige en maatschappelijk gewenste ontwikkelingen maar ze hebben wel tot gevolg dat de aanwezigheid van de Aios aan de rand van het bed of de operatietafel of in de poli, enorm gefragmenteerd wordt. Een berekening uit eigen kliniek liet zien dat die aanwezigheid in sommige modules nog maar 26% is van de beoogde stageperiode.

Deze ontwikkelingen vragen om een antwoord en de voor de hand liggende oplossing zou zijn om een basisopleiding van twee jaar te organiseren die breed is en opleidt voor het doen van algemene diensten (voorwacht) die daarna differentiëren in obstetrie, voortplantingsgeneeskunde en gynaecologie inclusief de oncologie. De gynaecologische chirurgie kan dan geconcentreerder worden aangeboden aan alleen de Aios gynaecologie en dat zou het vliegurenverlies weer kunnen verminderen.

#### **Een zelfportret naar Marcel Proust**

*Voor de rubriek 'Meet the professor' is uitgegaan van de door de schrijver Marcel Proust (1871-1922) ontworpen vragenlijst ten behoeve van zijn 'zelfportret', aangevuld met vragen die voor ons vakgebied van belang kunnen zijn.*

*De desbetreffende hoogleraar heeft de vrijheid vragen toe te voegen of over te slaan.*

## Als je het niet meer weet, moet je voelen

November vorig jaar verscheen er een prachtig verhaal van journalist Rik Kuiper in het *Volkscrant magazine*. Van alle kanten kreeg ik het toegestuurd; men vond het blijkbaar een onderwerp dat niet aan mijn aandacht mocht ontsnappen.

Rik Kuiper, van oorsprong geen medicus, doet ons een groot plezier nu hij een zeldzame obstetrie-casus zo nauwgezet heeft gedocumenteerd. Wat er in 1953 op het Friese platteland gebeurde verdient het om vereeuwigd te worden. Inmiddels heeft Rik het artikel uitgebreid tot een boek met daarin een fotokatern, dat het bekijken meer dan waard is.

Daarin is te lezen:

De handen van huisarts Jack Wijthoff trilden nog, toen hij in zijn studeerkamer naar een potlood greep. Hij moest het snel opschrijven, want hij had zoëven de meest bizarre bevalling van zijn carrière als Oenkerkse dorpsdokter meegemaakt. Hij tekende twee verstrengelde kinderen met de beentjes opgetrokken.

Nietsvermoedend was hij in de nacht van 8 november 1953 naar Molenend gereden om Blijke de Vries bij te staan tijdens de geboorte van haar zesde kind. Duizenden bevallingen had hij begeleid. Ooit had dokter Jan de Groot, een deftige gynaecoloog uit de Haagse Emmakliniek, hem de kneepjes van het vak geleerd. De Groot begeleidde ook de partus van Juliana in 1938 en verrichtte een forcipale extractie tijdens de geboorte van prinses Beatrix. Zijn quote *'als je het niet meer weet, moet je voelen'* kwam Jack die nacht goed van pas.

Het vruchtwater was meconiumhoudend. Collega Wijthoff constateerde een positieve dyscongruentie, hetgeen bij haar vorige zwangerschappen nooit het geval was geweest. Maar verder leek het, zo schreef hij op de zwangerschapscontrolekaart, *'allemaal dik in orde'*. Blijke vertelde aan de dokter dat ze veel meer pijn had dan bij haar vijf eerdere bevallingen. Tijdens het persen werd al ras het hoofdje gezien, maar verder kwam het kind niet. Eerst stagneerde de geboorte van de schouders en na de geboorte van de armpjes stakte de baring opnieuw. Jack Wijthoff zweeg en dacht aan de woorden van zijn leermeester. Hij voelde en pakte het rompje van het kind dat nu geleidelijk aan geboren werd. Weer was er vertraging. Zijn vingers tastten langs het ongeborn babyvlees. Billen en beentjes werden geboren. Toen zag de huisarts dat er *'een reusachtige navelstreng'* was, een soort *'derde been'*, dat uit de borst en de buik van het kind groeide. De huisarts realiseerde zich dat er een Siamese tweeling op komst was.

*'Het pasgeborene meisje schreeuwde in de rechterlies van haar moeder terwijl haar zusje, met wie zij verbonden was, dwars voor de bekkeningang lag, niet van plan haar warme onderkomen te verlaten'*. Jack Wijthoff pakte de voetjes en trok het tweede kind voorzichtig naar buiten, twee minuten na de geboorte van de eerste dochter was de tweede geboren. In het ziekenhuis te Leeuwarden werd een baby-lits-jumeaux ingericht. Het verplegen van de tweeling stuitte op vele praktische bezwaren, die vindingrijk werden opgelost.

Folkje en Tjitske de Vries, een Siamese tweeling, werden thuis geboren op het Friese platteland. Zeven maanden later werden zij succesvol gescheiden in het ziekenhuis te Leeuwarden. Overigens tot ergernis van de Groningse chirurgen, die van mening waren dat een dergelijke operatie in de academie thuis hoorde. Behoudens huid en een kleine leverbrug hadden zij niets gemeenschappelijk. Na de scheiding huilen de meisjes als ze in aparte bedjes werden gelegd. Ze wilden elkaar kunnen voelen, dus bleef het lits-jumeaux gehandhaafd.

Ruim zestig jaar later wonen zij nog steeds bij elkaar, onder één dak.

Het boek, voorzien van vele foto's en tekeningen, is prachtig en bezorgde mij diverse kippenvelmomenten.

Rik tekende het verhaal zorgvuldig op. Ook in medisch-technisch opzicht sluit het als een bus. Af en toe komt zo'n pareltje voorbij... kopen dus!

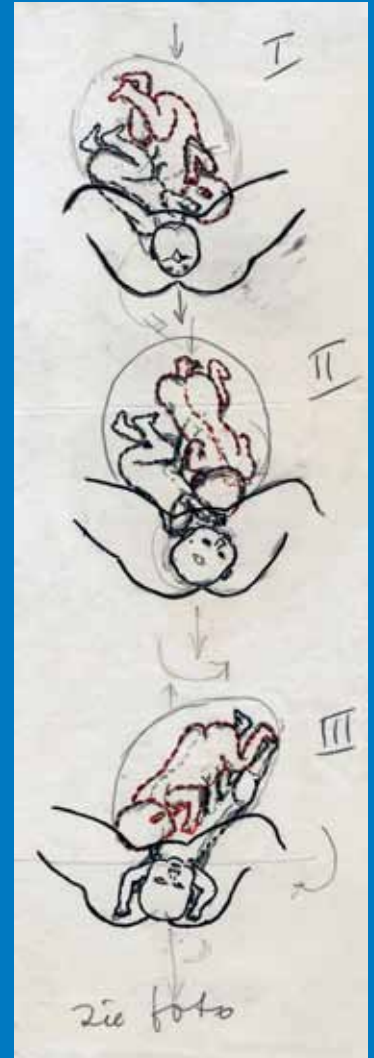
Mieke Kerkhof

Rik Kuiper. *Lieve meisjes, heel gewoon.*

Uitgeverij Noordboek. ISBN 978 90330 0452 0

Te koop vanaf 16 juni 2014

(belangenverstrengeling: geen)



...twee verstrengelde kinderen met de beentjes opgetrokken...



# Sluiting uterus bij sectio caesarea: 'exteriorized' versus 'in situ'-techniek

R.M. Strijbos *coassistent Radboudumc*  
 drs. W. Jager *gynaecoloog Sint Jans Gasthuis Weert*  
 drs. W.E. Nolting *gynaecoloog Sint Jans Gasthuis Weert*

De sectio is een van de meest voorkomende chirurgische ingrepen wereldwijd met een nog steeds stijgende incidentie. Een veelvoud aan technieken is beschreven, zowel voor het openen als voor het sluiten. Welke techniek het beste is, met name om morbiditeit te minimaliseren, is nog steeds onderwerp van discussie in de literatuur.

Eén manier om te sluiten betreft de techniek waarbij de uterus tijdelijk extra-abdominaal wordt gebracht ('exteriorizing') om zo een beter overzicht te hebben en daardoor een snellere sluiting van de uterus mogelijk te maken. De andere optie is om intra-abdominaal ('in situ') de uterus te sluiten. Daarmee wordt de uterus zo min mogelijk gemanipuleerd en daardoor zou deze techniek leiden tot minder perioperatieve complicaties. Wij zagen recent een casus met een ongebruikelijke complicatie van de extra-abdominale techniek.

## Casuïstiek

Mevrouw A. is een 28-jarige gravida 2 para 1, met in de anamnese een ongecompliceerde secundaire spoedsectio die door het koppel als zeer traumatisch ervaren is. Daarom wensten ze een electieve primaire sectio. Na bespreking van de voor- en nadelen is daarmee ingestemd.

De huidige graviditeit verliep ongecompliceerd. Bij een amenorroeduur van 38+6 weken werd, in verband met gebroken vliezen en weeën, een (ver-

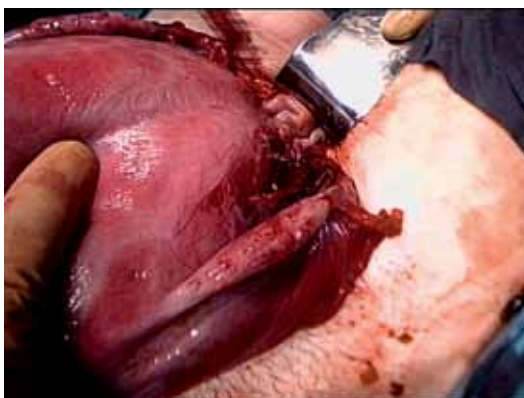
vroegde) primaire sectio uitgevoerd. Onder spinale anesthesie werd de sectio verricht en werd een gezonde zoon geboren met een goede start (Apgar 9/10). Carbetocine werd intraveneus toegediend en de placenta werd spontaan geboren.

Om de uterus te sluiten werd deze tijdelijk extra-abdominaal gebracht. Vervolgens werd aan de rechterzijde een hoekhechting gelegd, waarna vanuit de linkerkant de uterus doorlopend werd gesloten. Een tweede doorlopende laag vanuit rechts werd geplaatst en vervolgens werd de uterus teruggebracht in de peritoneaal holte. De buikwand werd in lagen gesloten.

Na de operatie was de urine helder en werd het totale bloedverlies op 500 mL geschat. Een aantal uur na de sectio kreeg mevrouw acuut klachten van algehele malaise en een diffuus pijnlijke buik. Er was daarbij sprake van minimaal vaginaal bloedverlies en de uterus voelde goed gecontraheerd aan. Verder waren haar tensies laag (RR 83/38 mmHg, pols 50 slagen per minuut). Op dit moment leek ons het meest waarschijnlijk dat er sprake was van een vagale reactie in verband met pijn door naweeën. Hierop werd éénmalig 20 mg Nifedipine gegeven met als achterliggende gedachte relaxatie van de uterus te bewerkstelligen. Verder werd een expectatief beleid afgesproken. In de avond gaf mevrouw weer klachten aan van hevige buikpijn en pijn bij de schouders. Ze had het gevoel flauw te vallen. Haar urineproductie was laag (75 mL over zes uur) en labonderzoek toonde een hemoglobinegehalte van 5,5 mmol/L (bij een uitgangswaarde van 8,5 mmol/L). Echo abdomen liet vrij vocht zien en derhalve was er een sterke verdenking op een nabloeding bij haar sectio.

Er werd besloten tot een spoed laparotomie. Onder algehele anesthesie werd de buik in lagen geopend. Er werd geen actieve bloeding gezien, wel veel bloed en stolsels (naar schatting 1000 mL). Na luxatie van de uterus werd aan de dorsale zijde een laceratie van ongeveer vijf centimeter, lopend vanaf het ligamentum rotundum sinistra naar ligamentum sacrouterina sinistra gezien (zie afbeelding 1). Na spoeling werd de laceratie overhecht, waarna Surgicel tegen de laceratieplek werd gelegd. Tevens werd er een intra-abdominale Redonse drain achtergelaten.

Post-operatief kreeg mevrouw intraveneus ijzer



Afbeelding 1.

(Ijzer(III)carboxymaltose 1000 mg) en in tweede instantie twee *packed cells*. Daarna was het herstel voorspoedig en na drie dagen kon mevrouw met haar zontje in goede conditie ontslagen worden. Concluderend werd bij een 28-jarige vrouw een relaparotomie uitgevoerd in verband met nabloeding uit een laceratie aan de dorsale zijde van de uterus na een sectio. De auteurs zagen als mogelijke oorzaak van deze laceratie het gebruik van de extra-abdominale ('*exteriorizing*') sluitingstechniek van de hysterotomie, hetgeen de vraag deed rijzen of er een voorkeur is voor intra-abdominale sluiting van de hysterotomie danwel de '*exteriorizing*' sluitingstechniek in het kader van optreden van complicaties bij de sectio.

### Vraagstelling

*Is er een verschil in het optreden van perioperatieve complicaties, in het bijzonder relaparotomie, bij sluiting van de uterus tijdens een sectio middels de extra-abdominale ('exteriorized') techniek of intra-abdominale ('in situ') sluitingsmethode?*

**Patient:** Vrouwen die een electieve sectio caesarea ondergaan.

**Intervention:** Sluiting van de uterus middels de '*exteriorized*'-techniek.

**Comparison:** Sluiting van de uterus middels de '*in situ*'-techniek.

**Outcome:** Optreden van perioperatieve maternale complicaties, in het bijzonder de noodzaak tot relaparotomie.

### Zoekstrategie

Om onze onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden werd met Pubmed een *search* verricht. De gebruikte zoektermen waren ("Cesarean Section"[Mesh] AND "exteriorized"[All Fields]) OR ("Cesarean Section"[Mesh] AND "exteriorisation"[All Fields]) OR ("Cesarean Section"[Mesh] AND "exteriorization"[All Fields]) OR ("Cesarean Section"[Mesh] AND "extraabdominal"[All Fields]). Deze zoekstrategie leverde 55 resultaten op. Er werd als limiet publicatie in de afgelopen tien jaar genomen, hetgeen resulteerde in 31 resultaten. Deze artikelen werden systematisch gescreend op relevantie. Er bleven uiteindelijk vier artikelen over die relevant waren in het kader van onze onderzoeksvraag. Het betreft twee systematic reviews, één meta-analyse en één recente multinationale gerandomiseerde trial.

### Bespreking

In een Cochrane review van 2004 door *D. Jacobs-Jokhan* en *G.J. Hofmeyr* werden zes randomized controlled trials geanalyseerd die beide methoden vergeleken. Er werden geen significante verschillen tussen beide groepen gevonden voor wat betreft de meeste uitkomstmaten, behoudens de febrile morbiditeit

en de duur van ziekenhuisopname. De '*exteriorized*' techniek was geassocieerd met een significant lagere febrile morbiditeit (RR 0,41, 95%-CI [0,17-0,97]) maar een langere ziekenhuisopname (gewogen gemiddeld verschil 0,24 dagen, 95%-CI [0,08-0,39]).<sup>1</sup> Een meta-analyse over hetzelfde onderwerp verscheen in 2009 in het *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* van *C.A. Walsh* en *R. Walsh*. Als primaire uitkomstmaat namen zij de incidentie van perioperatieve complicaties. Secundaire uitkomsten waren operatieduur, geschat bloedverlies en opnameduur in het ziekenhuis. Er werden elf randomised controlled trials geïncludeerd en de auteurs vonden geen significante verschillen tussen beide groepen, voor zowel primaire als secundaire uitkomstmaten.<sup>2</sup>

Op basis van voorgaande publicaties werd in een review van *Dahlke et al.* in het *American Journal of Obstetrics and Gynecology* uit oktober 2013 geconcludeerd dat bij analyse van de gepoolde data van 3183 vrouwen de febrile complicaties en operatietijd niet significant verschillen. Hun aanbeveling is om de keuze voor sluitingsmethode af te laten hangen van de voorkeur en ervaring van de operateur.<sup>3</sup> Onlangs is een groot opgezette multinationale gerandomiseerde trial, genaamd CORONIS, afgerond en zijn de resultaten ervan gepubliceerd in *Lancet* van juli 2013 door *Abalos, E. et al.* De CORONIS-trial had als doel om te onderzoeken in een randomised controlled opzet of bepaalde chirurgische technieken bij een sectio zorgen voor verminderde maternale en neonatale morbiditeit bij vrouwen die een electieve primaire of secundaire sectio ondergingen. Eén van de vijf onderzochte chirurgische technieken betrof de '*exteriorized*' sluitingstechniek van de uterus uitgezet tegen de '*in situ*' sluitingstechniek. Primaire uitkomstmaat van de onderzoekers was het optreden van maternale sterfte, maternale infectieuze morbiditeit, noodzaak tot verdere operatieve procedures of bloedtransfusie.

Hoewel er dus in het totaal vijf verschillende aspecten van de chirurgische techniek bij een sectio onderzocht werden, werden deelnemende vrouwen middels randomisatie ingedeeld in drie van die vijf interventieparen (ter verhoging van de compliantie). Binnen deze drie interventieparen werden de vrouwen verder gerandomiseerd ingedeeld voor één van beide opties. Uiteindelijk werden 9941 vrouwen geïncludeerd in de groep van verschillende sluitingsmethode van de uterus, alwaar uiteindelijk bij 4735 vrouwen de uterus middels de '*exteriorized*' techniek gesloten werd en bij 4501 vrouwen de uterus middels de '*in situ*' techniek gesloten werd.

Bij statistische analyse van deze data werden tussen '*exteriorized*' en '*in situ*' sluiting wat betreft het optreden van een van de beschreven primaire uitkomsten geen significant verschil gevonden (RR 0,96, 95%-CI [0,85-1,08]). Bij splitsing van de primaire uit-

komst naar de verscheidene onderzochte aspecten waren de verschillen ook niet-significant: sterfte (RR 0,25 95%-CI [0,01-4,45]), antibiotica voor febrile morbiditeit (RR 1,06 95%-CI [0,64-1,77]), antibiotica voor endometritis (RR 1,00 95%-CI [0,57-1,74]), antibiotica voor wondinfectie (RR 0,93 95%-CI [0,76-1,14]), verdere operatieve procuderes (RR 1,04 95%-CI [0,69-1,55]) en bloedtransfusie (RR 1,04 95%-CI [0,68-1,59]).<sup>4</sup>

### Conclusie en aanbeveling

De afgelopen jaren zijn verscheidene studies gedaan naar de verschillende chirurgische technieken bij een sectio, waaronder de 'exteriorized' sluitingsmethode danwel 'in situ' sluiting van de uterus. In reviews en meta-analyse werden geen significante verschillen gevonden in optreden van perioperatieve complicaties tussen beide technieken. Echter, de geïncludeerde *randomized controlled trials* in deze artikelen hadden als beperking een relatief kleine patiëntpopulatie, waardoor er minder harde aanbevelingen gedaan konden worden. Bovendien konden er geen conclusies getrokken worden over het optreden van zeldzamere complicaties, zoals de noodzaak tot relaparotomie en maternale sterfte.

De onlangs afgeronde CORONIS-trial is het eerste *randomized controlled* onderzoek met voldoende geïncludeerde patiënten om statistisch analyse mogelijk te maken. Dit onderzoek laat ook zien dat er geen significante verschillen zijn tussen de extra-abdominale en intra-abdominale techniek ten behoeve van sluiting van de uterus in het kader van perioperatieve maternale complicaties.

Samenvattend blijken er dus geen significante verschillen in complicaties tussen beide technieken te zijn. De ervaring en voorkeur van de operateur is belangrijk in de keuze van sluitingstechniek. Groot opgezette *randomized controlled trials*, zoals de CORONIS-trial, leveren een belangrijke bijdrage aan de mogelijkheid om *evidence-based* aanbevelingen te kunnen geven over welke chirurgische techniek bij een sectio te prefereren is.

### Literatuur

- Jacobs-Jokhan, D., G.J. Hofmeyr, 'Extra-abdominal versus intra-abdominal repair of the uterine incision at cesarean section (Review)'. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18.
- Walsh, C.A., S.R. Walsh, 'Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a metaanalysis.' *Am J Obstet Gynecol*. Vol 200, no 6. 2009, p 625e1-8.
- Dahlke, J.D., H. Mendez-Figueroa, D.J. Rouse et al. 'Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review.' *Am J Obstet Gynecol*. Vol 209, no 4, 2013, p 294-306.
- Abalos, E., V. Addo, P. Brocklehurst et al. 'Cesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial.' *Lancet*. Vol 382, no 9888, 2013, p 234-48.

### Samenvatting

De sectio caesarea is een van de meest voorkomende chirurgische ingrepen. Toch bestaat er discussie over beste sluitingsmethode. Uit de literatuur blijkt dat er geen significante verschillen bestaan tussen de extra-abdominale en intra-abdominale sluitingstechniek wat betreft perioperatieve maternale complicaties. Ervaring en voorkeur van de operateur zijn belangrijk in de keuze van sluitingstechniek. Grote, goed opgezette gerandomiseerde trials leveren een essentiële bijdrage aan de mogelijkheid om *evidence-based* aanbevelingen te doen.

### Trefwoorden

Keizersnede, sluiting uterus, extra-abdominaal, intra-abdominaal, complicaties

### Summary

The cesarean section is one of the most common surgical procedures. Nevertheless, there is still discussion about the best method of uterus repair. The literature shows no significant differences between the 'exteriorized' and 'in situ' technique for uterus repair regarding perioperative maternal complications. Experience and preferences of the operator are important in the choice of technique for uterus repair. Large, well designed randomized controlled trials provide an essential contribution to the possibility to give evidence-based recommendations.

### Keywords

Cesarean section, uterus repair, exteriorized, intra-abdominal, complications

### Correspondentie

Dhr. R.M. (Ruben) Strijbos  
e rubenstrijbos@student.ru.nl

### Belangenverstrengeling

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