

1889-2014 125 jaar
ntog **07** **2015**

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Een introductie in translationeel onderzoek
Chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom
Risico's hemorragie postpartum
Hymen imperforatus bij tweeling
Chyleuze ascites na pelviene lymfadenectomie
Corticosteroideninjectie tijdens de zwangerschap

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
 B.B. van Rijn, perinatoloog
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog
 S.J. Tanahatoe, voortplantingsgeneeskunde
 W.B. de Vries, kinderarts-neonatoloog
 W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog-seksuoloog
 F. Vernooij, gynaecoloog-epidemioloog
 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
 J. van 't Hooft, redacteur Crown Initiative

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 mw. ir. Ria Dubbeldam (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 2015 # 8 verschijnt op 3 oktober 2015.

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie i www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Hibiscus - *Hibiscus syriacus*
 Foto Wim van Hof (gaw)

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Astellas | *Betmiga*
 Ferring | *Menopur*
 Gedeon Richter | *Esmya*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 328 **Veiligheid in het geding**
 dr. Velja Mijatovic, *hoofdredacteur*

Van het NVOG-bestuur

- 329 **Dit kan niet waar zijn**
 dr. R.A. Hakvoort, *secretaris NVOG*

Actueel

- 331 **Koninklijke onderscheiding prof. Trimbos | In memoriam Bero Verburg**

Opleiding

- 332 **Vier AIOS gynaecologie in talentenklas!**

Koepel Wetenschap

- 334 **Van Kennislacunes naar Wetenschapsagenda (deel I)**
 prof. dr. Oepkes

Oorspronkelijke artikelen

- 337 **Een introductie in translationeel onderzoek**
 dr. S. Schoenmakers en prof. dr. E.A.P. Steegers

- 342 **Chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom**
 drs. R. van de Laar, dr. T. van Gorp en dr. J. in 't Hout.

- 350 **Risicofactoren bij hemorragie postpartum**
 drs. S. Samuels en dr. K.E. Boers

- 354 **Een bijzondere presentatie bij een tweeling: hymen imperforatus**
 M. Rijsbergen MSc, M.A. Oomen MSc en dr. W. Kolkman

- 358 **Chyleuze ascites na een pelviene lymfadenectomie**
 drs. M.M. van de Meent en dr. J.J. Beltman

- 362 **Corticosteroideninjectie tijdens de zwangerschap en borstvoeding**
 drs. J. Kliffen, dr. B.B.J. Hermsen, drs. J. Zoer, drs. K.M. Kasius

Column Mieke Kerkhof

- 366 **Ie hebt 't good edoan, mer ie möt 't nooit wier doan**

Belangwekkend Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 368 **Inleiden bij dreigende macrosomie? | HRT verhoogt kans op ovariumcarcinoom | NIPT voor iedereen**
 dr. F. Vernooij

PICO Bello

- 370 **Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN): To treat or not to treat**
 C.E. van Dijk, dr. J.A. Louwers, drs. J.W.M. Spruijt

Boekbespreking

- 372 **Handboek psychiatrie en zwangerschap**
 dr. M.G. van Pampus

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.



Veiligheid in het geding

dr. Velja Mijatovic *hoofredacteur*

Sommige van u zijn in de maand augustus op vakantie geweest. Misschien ook wel in Engeland. Een prachtig land dat op het eerste gezicht niet onderdoet aan Nederland op het vlak van de gezondheidszorg. Het verbaasde mij dan ook te horen dat je Britse ziekenhuizen maar beter kon mijden in de eerste week van augustus of tijdens de weekenden. Wat is er aan de hand?

Al jaren bestond het vermoeden dat de kwaliteit van de Britse gezondheidszorg minder was in de eerste week van augustus dan op andere dagen van het jaar. Cynici in de Britse media noemden deze periode ook wel de *killing season*. Dat er wel degelijk wat aan de hand is gedurende de eerste week van augustus, is inmiddels bevestigd in een onderzoek dat alle ziekenhuisopnames tussen 2000 en 2008 op de laatste woensdag in juli met eerste de woensdag in augustus vergeleek.¹ Hieruit bleek dat de mortaliteit verhoogd was met 6% in augustus versus juli. Onder hartpatiënten was dat zelfs 8%. De enige verklaring die hiervoor gegeven kon worden was, dat begin augustus alle AIOS starten met hun opleiding, de zogenaamde *change over*. Daarbij is gezien de periode van de zomervakantie relatief weinig supervisie bij het inwerken van deze kersverse artsen. In Engeland heeft dit in 2013 geleid tot het initiëren van een mentorsysteem in de NHS-ziekenhuizen. Een formele evaluatie hiervan ontbreekt nog, maar men hoopt dat het significant de veiligheid in Britse ziekenhuizen zal verhogen.

Naast de beruchte maand augustus zijn ook de weekenden in Britse ziekenhuizen een onderwerp van de veiligheidsdiscussie. Wat is het geval? De beschikbaarheid van medisch specialisten in het weekend is laag en patiënten worden dan in NHS-ziekenhuizen vooral gezien door assistenten. Dit raakt de discussie die wij in Nederland hebben gevoerd rondom de organisatie van de verloskundige zorg in de avond en nachturen met betrekking tot de perinatale sterfte. Jeremy Hunt, de minister van Volksgezondheid, verwijt de Britse medisch specialisten dat de maandag-vrijdagmentaliteit leidt tot 6000 onnodige doden per jaar in het ziekenhuis. 'Of dit waar is moet nog blijken uit nader onderzoek', verklaarde onlangs NHS-directeur Bruce Keogh. Hij voegde eraan toe dat dit per se geen 'onnodige doden' hoeven te zijn, doordat de patiënten die opgenomen worden in weekenden mogelijk ook zieker zijn. Deze uitspraak wordt ove-

rigens tegengesproken door een recente studie die in NHS-ziekenhuizen is verricht. Hierbij werd degelijk een slechtere uitkomst beschreven voor patiënten met een CVA die in het weekend werden opgenomen versus op een doordeweekse dag, doordat deze minder snel acute diagnostiek en behandeling kregen.²

Wie in de maand augustus in Nederland is gebleven, kon getuige zijn van het indrukwekkende kraanongeluk in Alphen aan de Rijn met veel media-aandacht hiervoor. De overheid reageert in dit soort gevallen reflexmatig met het instellen van commissies, waarna rapporten met aanbevelingen komen. Alles gericht om de risico's op een nieuwe calamiteit nog kleiner te maken. Daar is niets op tegen en het voorziet in de menselijke behoefte om het lot te beheersen. Echter, hoe hoog willen we de veiligheidslat wel leggen? Thans leggen we deze heel hoog, aangezien onze samenleving bang en geobsedeerd is door risico. De maatschappelijke controledwang heeft tot gevolg dat we ons zelf overspoelen met een tsunami aan regelgeving. Dit gevoel wordt overigens gevoed door de IT-technologie, die ons de illusie verschaft van een maakbare en voorspelbare wereld. Het is dan niet vreemd dat wij ook in de gezondheidszorg deze controledwang steeds meer voelen. Een goed voorbeeld daarvan zijn de zogenaamde Prospectieve Risico Inventarisaties (PRI) die geïntroduceerd zijn in de recente OMS-leidraad 'introdunctie nieuwe technieken'. In deze PRI's staat veiligheid centraal. Dat is goed aangezien we patiëntonveilige situaties willen vermijden. Echter, de keerzijde is een explosieve toename van bureaucratie en het creëren van een gevoel van schijnveiligheid. Ook bij het kraanongeval bleek dit het geval te zijn. Immers, alle ambtelijke procedures waren goed doorlopen en de nodige vergunningen waren keurig afgegeven.

Dus, laten we zorgvuldig en kritisch blijven maar daarbij aanvaarden dat we niet alles kunnen controleren. Als we ons verliezen in de controledwang vrees ik dat we uiteindelijk geen risico's meer kunnen accepteren. Uiteindelijk zou dat onze vrijheid van handelen significant beperken. Is deze prijs het wel waard? Ik betwijfel het.

Referenties

- Jen, M.H., A. Bottle, A. Majeed et al. *Early In-hospital mortality following trainee doctor's first day at work*. *PLoS One* 2009;4(9):e7103.
- Palmer, W.L., A. Bottle, C. Davie et al. *Dying for the weekend*. *Arch Neurol* 2012;69(10):1296-1302.

Dit kan niet waar zijn

dr. R.A. Hakvoort *secretaris NVOG*

Dit kan niet waar zijn is de titel van een boek van Joris Luyendijk. Hij beschrijft de prikkels in het bancaire systeem voor risicovol gedrag. Een wijze van handelen die de wereld op de rand van een financiële afgrond bracht. Inmiddels is er weer een opgaande economische lijn. Niets aan de hand? Er blijkt schrikbarend weinig veranderd aan het financiële systeem, de banken weten zich nog meer dan vroeger verzekerd van hulp wanneer het mis gaat. *Too big to fail*. Er moet blijkbaar een dieper gedragen gevoel van verantwoordelijkheid zijn om zaken echt aan te pakken.

Wij hebben onze eigen crises. Het probleem dat patiënten klachten en complicaties kunnen ondervinden van behandelingen is niet nieuw. Er is immers geen ingreep zonder risico's. De (media)aandacht ervoor heeft wel een geheel nieuwe dynamiek. Het is de media die te eenzijdig belicht! Is de patiënte er wel van doordrongen dat er geen interventie is zonder bijbehorende complicaties?!

Is die acceptatie echt minder dan vroeger? Ik weet het niet, maar zijn wij wellicht dan niet genoeg meegegaan in die maatschappelijke verandering? Welke rol spelen wij in die gecreëerde verwachtingswaarde bij onze patiënten? Informeren we wel goed genoeg? De reactie op negatieve berichtgeving is in ieder geval sneller, heftiger, meer gegroepeerd. Het valt niet te ontkennen dat we de patiënte niet altijd aan boord hebben weten te houden. En dat terwijl we hetzelfde doel hebben.

Een voorbeeld: de vaginale implantaten; hoe ging dat ook weer?

Een van de belangrijkste factoren in de snelle acceptatie van vaginale implantaten was de oprechte wens en overtuiging betere resultaten te (kunnen) boeken met onze behandelingen. Deze claim van effectiviteit is niet onterecht gebleken. Vaginale implantaten zijn effectief, sterker nog, ze zijn effectiever dan de klassieke manier van opereren. Genoeg sterk wetenschappelijk onderzoek dat dit aantoonde.

Wat is er dan mis mee?

'Zegt de secretaris van de NVOG', hoop ik dat u denkt. 'Is dat wel zo?' hoort u te denken. 'Waar is de onderbouwing?' De verantwoordelijkheid om voorgaande uitspraak eerst kritisch te wegen en daarnaar te handelen ligt telkens bij u. Niet bij de industrie, niet bij de voortrekkers op een congres. U bent verantwoordelijk voor uw eigen overwegingen, uw

geboden informatie aan de patiënte en de veiligheid en effectiviteit van de zorg die uiteindelijk geboden wordt. Altijd.

Wat zijn nuttige overwegingen voor u een nieuwe behandeling gaat aanbieden?

Volume van zorg: Heb ik voldoende aanbod aan pathologie om redelijkerwijs de vaardigheden op te bouwen en te onderhouden? Met betrekking tot het voorbeeld wordt in de nota *Kunststof materialen* een richting gegeven wat het zou moeten zijn.

Effectiviteit: Is de effectiviteit met voldoende bewijskracht aangetoond? Bij welke groep patiënten is dat goed genoeg uitgezocht? Is onze nota *Introductie nieuwe technieken* gevolgd? Moet ik de ingreep in studieverband aanbieden?

Complicatie en reversibiliteit. Accepteren patiënten het complicatieprofiel die met deze behandeling gepaard gaat? De inschatting van de ernst van complicaties is het product van complicatiekans, ziektelast van de complicatie en mate van reversibiliteit.

Een parallel met een andere crisis rond *Essure* dringt zich op; complicatiekans laag, ziektelastcomplicatie middelmatig, vaak oplosbaar.

De situatie is anders bij vaginale implantaten: hogere complicatiekans, relatief zeldzame complicatiepijn waarvan de potentiële ziektelast heel hoog kan zijn. Deze complicatie blijkt dan vaak ook nog slecht oplosbaar.

Uitgebreide kennis, uitgebreide afweging en informatievoorziening alsmede de patiënte echt deelgenoot laten zijn van het proces zijn dan nog belangrijker dan ze altijd al waren.

Van hoogopgeleide beroepsbeoefenaars mag verwacht worden dat ze het overzicht hebben en de voornoemde stappen zorgvuldig zetten.

Maar nu terug naar de parallel met de banken. Is er iets veranderd? IUGA in Nice 2015: er worden lasers en suburethrale *bulkingagents* aangeboden voor de behandeling van stressincontinentie. De laatste toepassing heeft dertig jaar geleden al eens een kleine crisis opgeleverd; klein omdat we toen nog geen sociale media hadden. Migratie naar plekken in het lichaam waar de stressincontinentie haar origine niet vindt. Misschien is deze generatie *devices and agents* beter? Niemand weet het momenteel. Maar



het gebeurt wel. Dat kan niet waar zijn, toch? Moeten we blijven innoveren? Zeker weten. Maar we moeten dat zo veel mogelijk doen in studieverband en we moeten tenminste de uitkomsten van dit soort ontwikkelingen registreren. Dit geldt voor ons en dat geldt voor al die andere specialisten.

Registratie voor complexe delen van het vak en implantaten

Op z'n minst moeten de patiëntkarakteristieken, het effect van de behandeling en de complicaties bijgehouden worden bij de complexe delen van ons vak (zie NENI), bij wezenlijk nieuwe ontwikkelingen maar zeker bij implantaten. Dit laatste is inmiddels door de ledenvergadering van de NVOG verplicht gesteld voor vaginale implantaten. Binnenkort geldt een algehele wettelijke registratieplicht voor implantaten. Een goede zaak voor onze patiënten. Een goede ontwikkeling voor u om te kunnen tonen dat u de door u geboden zorg serieus neemt.

Hoe faciliteert de NVOG u daarin? Met de registratiesystemen die er zijn. De PRN, DGOA, POMT en hopelijk binnenkort een landelijk dekkende fertiliteitsregistratie.

In de kwaliteit van het systeem DGOA en POMT zijn belangrijke stappen gezet. Daar is geld voor nodig en dat krijgen we nu via respectievelijk de Stichting Kwaliteitsgelden medisch specialisten en een subsidie van VWS.

Kan de terugkoppeling beter? Jazeker, maar dan moeten we wel allemaal registreren omdat er anders geen zinnige informatie terugkomt en structurele geldschieters wegblijven.

Verbeter de zorg, begin met registreren.

O wee

Vaatwasser

Als arts-assistent in opleiding tot gynaecoloog, voer ik een ontslaggesprek. De patiënte in kwestie heeft een prolapsoperatie ondergaan. Uitgebreid leg ik haar uit wat ze wel en met name niet mag doen, gedurende de komende zes weken. Ze is erg nauwgezet en wil het naadje van de kous weten. Zo vraagt ze me bijvoorbeeld of ze de vaatwasser mag uitruimen. Ik denk even na en zeg dat ik de onderste lade, met bijvoorbeeld pannen en borden, te zwaar vind, maar dat een kopje pakken uit het bovenste compartiment niet zo'n probleem zal zijn. Dan zegt ze: 'Ja, maar dokter, ik heb helemaal geen vaatwasser'.

Ellen Lensen

Redactie Ank Louwes en Mieke Kerkhof. Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jhz.nl onder vermelding van O wee. Beperk u tot ongeveer 120 woorden. De redactie behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen, die de leesbaarheid van het stukje optimaliseren.

Koninklijke onderscheiding voor prof. dr. J.B.M.Z. Trimbos

Op 19 juni jl. hield professor Baptist Trimbos in het Academiegebouw te Leiden zijn afscheidscollege, getiteld 'De Brug'.* Na afloop werd hem door de burgemeester van Noordwijk, Jan Rijpstra een koninklijke onderscheiding uitgereikt op grond van zijn grote verdienste op het gebied van de chirurgische scholing in de gynaecologie, zowel nationaal als internationaal. Daarnaast werd de belangrijke rol die Officier in de Orde van Oranje Nassau Trimbos heeft gespeeld bij het tot stand komen van de hedendaagse organisatie van de gynaecologische oncologie gememoreerd. De invloed van Trimbos bij de realisatie van het hoge niveau van de klinische, onderwijskundige en wetenschappelijke expertise op het gebied van de gynaecologische oncologie in Leiden is evident.

Meer weten over professor Trimbos? Lees zijn zelfportret in 'Meet the professor', NTOG 2014; 127 (6): 306-307.

*) <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/agenda/afscheidscollege-Prof.-dr.-Trimbos/?setlanguage=English&setcountry=en>

foto jeroenhienstra.com



Correcties en aanvullingen

Bij het artikel over lichaamsmaskers in NTOG15/06 ontbrak de naam van de kunstenares. Dat is Lee-Anne van den Brand. Maskers zijn te koop bij Moyo African Art. www.moyo-african-art.nl
Onze excuses voor deze omissie.

In memoriam dr. B.O. Verburg (1973-2015)

Diep bedroefd hebben wij kennis genomen van het overlijden, na een periode van ziekte, van onze jonge collega, dr. Bero O. Verburg, gynaecoloog-perinatoloog van onze afdeling.

Hij was 42 jaar oud. Hij groeide op in Weesp en Bussum. Het vierde jaar van zijn studie geneeskunde in Leiden verbleef hij in Lausanne in Zwitserland gevolgd door wetenschappelijk onderzoek in Lille in Frankrijk. Hij werkte ook enige tijd in Kenia en het Beaumont Hospital in Dublin, Ierland. Het artsexamen behaalde hij vervolgens cum laude. Daarna rondde hij met succes de opleiding af tot tropenarts. In 2002 startte Bero als promovendus binnen het Generation R onderzoek in het Erasmus MC.

Het Ewing-sarcoom waaraan hij twaalf jaar later is overleden werd toen succesvol behandeld. Hij combineerde het promotieonderzoek met een functie als medisch coördinator echoscopie bij het Star-mdc in Rotterdam. Bovendien volgde hij met succes de Master of Science opleiding Klinische Epidemiologie. Zijn proefschrift in 2007 was getiteld 'Fetal growth and development'. De 'foetale groeicurven van Verburg' werden vrijwel direct geïmplementeerd in het echoscopisch onderzoek binnen de Nederlandse verloskundige zorg.

Daarna ging hij in opleiding tot gynaecoloog in het Rotterdamse cluster, gevolgd door een fellowship perinatologie in het Royal Women's Hospital in Melbourne, Australië. Sinds januari 2013 was hij werkzaam als stafid binnen de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Erasmus MC. Zijn opvallende talent verrijkte ons vakgebied, zowel wetenschappelijk als in de patiëntenzorg.

In augustus 2014 bleek de ziekte te zijn teruggekeerd. Bero bleef, samen met zijn vrouw Pauline Jansen, steeds in staat ons te laten weten hoe het met hem ging. Bij afdelingsbijeenkomsten was hij vaak aanwezig, positief en belangstellend voor iedereen.

Hij jongleerde tot het laatste moment met wat het leven te bieden heeft. Daarmee heeft hij het leven van ons allen verrijkt.

In gedachten zijn wij bij zijn echtgenote Pauline, hun dochter en zoon Inti en Yuke, ouders, schoonouders, familie en vrienden. Pauline laat weten dat zij en Bero alle lieve berichten van velen in deze periode enorm hebben gewaardeerd.

Namens alle collega's van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie en de sector Verloskunde en Neonatologie van het Erasmus MC, prof. dr. Eric A.P. Steegers



Academie voor Medisch Specialisten presenteert 'potentiële leiders'

Vier AIOS gynaecologie in talentenklas!

In 2015 is de Academie voor Medisch Specialisten gestart met de eerste AIOS Talentenklas. De AIOS Talentenklas is een initiatief van het Platform Medisch Leiderschap, de Jonge Specialist, de Academie voor Medisch Specialisten, projectleider Medisch Leiderschap CanBetter (KNMG) en enkele opleiders met interesse voor het ontwikkelen van de leiderschapscompetenties van AIOS. De Talentenklas is opgezet vanuit de gedachte dat investeren in 'AIOS die talentvolle toekomstige medisch leiders zouden kunnen worden' noodzakelijk is. Doelstelling van de Talentenklas is geïnteresseerde AIOS met aantoonbaar talent voor leiderschap en organisatie de mogelijkheid bieden een duidelijk managementprofiel te ontwikkelen.

Voor wie?

De Talentenklas is bestemd voor AIOS in de laatste jaren van hun opleiding met een interesse en talent voor leiderschap en organisatie. In de samenstelling van de groep is gestreefd naar een evenwicht van beschouwende, snijdende en ondersteunende specialismen. De huidige talentenklas 2015 bestaat uit 24 AIOS, verdeeld over diverse specialismen o.a. pathologie, interne geneeskunde, sportgeneeskunde en thorax-chirurgie.

Maar liefst vier AIOS Obstetrie en Gynaecologie nemen dit jaar deel aan de Talentenklas: Lindy Sante-goets (cluster Rotterdam), Margo Lutke Holzik-Graatsma (cluster Utrecht), Jasper Eijnsink (cluster Groningen) en Ingeborg Linskens (cluster Amsterdam VU).

Programma

Centraal in het programma is het thema 'groei naar leiderschap'. Het programma is opgezet in een viertal modules met tussentijdse opdrachten en interview. Elke module is opgezet rond een centraal thema. De vijf domeinen van het 'Medical Leadership Competency framework' (individuele kwaliteiten, samenwerken, planning, kwaliteitsbeleid, visieontwikkeling) vormen de basis van het programma. Het programma bestaat uit een combinatie van colleges, zelfstandig werken in kleine groepen, intervisie, vaardigheidstraining en een aantal 'huiswerkopdrachten'. De totale duur van het programma bedraagt ongeveer achttien maanden. Het programma wordt voorafgegaan door een individueel assessment om zo te kijken naar de eigen leiderschapsstijl en inzicht te

verkrijgen in het eigen functioneren. Er wordt een gewerkt vanuit een persoonlijk ontwikkelplan. Het laatste half jaar is facultatief inzetbaar en geeft opleiders dus ook een kans de leiderschaps- en organisatie talenten van hun AIOS in te zetten op de eigen werkvloer.

Ondertussen zijn Module 1 en 2 afgerond.

In Module 1 *Ken uzelf en uw omgeving: leiderschap, organiseren en beleid* hebben de AIOS kennis gemaakt met o.a. Chiel Huffmeijer (Raad van Bestuur van de Reinier Haga Groep), als ervaren bestuurder binnen de gezondheidszorg. Deze module werd voorgezeten door Margriet Schneider, een van de initiatiefnemers van de Talentenklas. Alle AIOS hebben hierna de opdracht gekregen interviews te houden met een aantal bestuurders binnen de eigen organisatie om te kijken hoe deze stakeholders hun leiderschap vormgeven, zoals een opleider van een ander discipline, lid van de Raad van Bestuur, lid van de Raad van Toezicht en manager personeelszaken.

In de tweede module, met als thema *Financien, Ketenmanagement* werden eerst de ervaringen van de interviews plenair gedeeld. Verder werden de AIOS meegenomen in de wereld van ziekenhuisfinanciering en zorgverzekeraars, met onder andere een presentatie van Gerard van Loon, thans Directeur Financiën van LUMC en Wim van der Meeren, CEO van Zorgverzekeraar CZ.

AIOS Talentenklas 2016, interesse?

De sollicitaties voor de AIOS Talentenklas 2016 komen eraan!

Ben je ouderejaars AIOS en heb je interesse en talent voor leiderschap en organisatie? Heb je bewezen kennis van de organisatie van een ziekenhuis, basis-kennis van zorgfinanciën of kennis van het zorgstelsel (bijvoorbeeld cursus Ziekenhuismanagement). Ben je communicatief vaardig? Heb je bewezen ervaring in bestuur, commissies of projecten? Ben je bereid in je eigen tijd opdrachten en projecten uit te voeren?

Meer info over de Talentenklas kan je vinden op de site van de AMS (www.academiemedischspecialisten.nl) of door een mail te sturen naar de huidige O&G deelnemers. Inschrijven kan middels het insturen van een CV, motivatiebrief en aanbevelingsbrief van je opleider naar info@academiems.nl. De inschrijving sluit op 1 oktober 2015.

Ingeborg Linskens

Ingeborg Linskens is zesdejaars AIOS in het cluster VUmc Amsterdam. In 2011 promoveerde zij op prenatale screening in meerlingzwangerschappen. Ze heeft onlangs haar perifere stage afgerond in het Flevoziekenhuis Almere. Op dit moment doet ze een halfjaardifferentiatie *High Risk Obstetrie* op de afdeling Intensive Care Geneeskunde van het VUmc, om vervolgens haar opleiding tot gynaecoloog af te ronden. Haar interesse ligt naast complexe maternale morbiditeit op het gebied van prenatale echoscopie.



i.linskens@vumc.nl

Jasper Eijsink

Jasper Eijsink is zesdejaars AIOS in het cluster Groningen. In 2011 promoveerde hij op het onderwerp: *Molecular Markers for Diagnosis and Prognosis in Cervical Neoplasia*. Na zijn promotie is hij zich gaan bezig houden met onderzoek naar de moleculair-biologische aspecten van intra-uteriene groeivertraging. Daarnaast is hij betrokken bij verschillende projecten aangaande het bevorderen van een gezonde zwangerschap in de stad Groningen. Jasper is secretaris van de VAGO geweest en heeft een aantal jaren deel uitgemaakt van het concilium. Het laatste jaar van zijn opleiding doet hij een differentiatiestage perinatologie in het UMC Groningen.



j.j.h.eijsink@umcg.nl

Lindy Santegoets

Lindy Santegoets is vijfdejaars AIOS in het cluster Rotterdam. In 2011 promoveerde zij op moleculaire en immunologische aspecten van premaligne vulvare afwijkingen. Naast de opleiding nam zij deel aan de Nationale DenkTank, een non-profit organisatie waarvan zij later ook bestuurslid werd. Dit multidisciplinaire orgaan wil met vernieuwende ideeën de samenleving vooruit helpen. Zelf participeerde ze in het onderzoek naar de zorg voor chronisch zieken. Ze was betrokken bij de oprichting van 'De Jonge Maatschappij' van de KHMW en was onafhankelijk kroonlid van het eerste jongerenpanel van de SER. Op dit moment is ze werkzaam in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. Haar interesse ligt op het gebied van de gynaecologische oncologie.



l.santegoets@erasmusmc.nl

Margo Graatsma

Margo Lutke Holzik-Graatsma is vijfdejaars AIOS in het cluster Utrecht. Na afronding van haar promotie in 2010 (Antenataal foetaal ECG, Prof G. Visser) heeft zij zich als VAGO vertegenwoordiger, ingezet voor o.a. De Jonge Specialist, de ENTOG exchange en voor de commissie Gynaecongres. Haar interesse ligt, naast complexe perinatologische zorg, in de organisatorische kanten van de gezondheidszorg. Per juli 2015 werkt zij samen met haar opleider prof. Arie Franx, in het kader van een differentiatie, aan zorgverbetertrajecten binnen en buiten het UMC Utrecht. De Talentenklas sluit inhoudelijk goed aan bij deze differentiatie.



e.m.graatsma@umcutrecht.nl

Deel I

Van kennislacunes naar Wetenschapsagenda

prof. dr. D. Oepkes

dr. M.A. Oudijk

beiden dagelijks bestuur Koepel Wetenschap

Onze zorg kan altijd beter, en bij verbetering speelt wetenschappelijk onderzoek een hoofdrol. Wetenschap is daarom een integraal onderdeel van ons vak. Gynaecologen gebruiken, na kritische beschouwing, de nieuwste wetenschappelijke inzichten, we initiëren onderzoek, doen mee aan studies en steunen implementatie van richtlijnen en protocollen. De Koepel Wetenschap stelt zich tot doel alle NVOG-leden hierbij op vele manieren te assisteren. Een van onze ambities is het nog beter helder maken van het onlosmakelijke belang van wetenschap bij uitvoering van ons vak, voor onszelf, maar vooral voor onze patiënten, en de samenleving.

De Koepel Wetenschap heeft zich tot doel gesteld uw werk op vele manieren te ondersteunen, waaronder:

- zorgen dat u optimaal en gebruiksvriendelijk toegang hebt tot de nieuwste, beste en voor u meest relevante wetenschappelijke kennis;
- promoten van gezondheidszorgonderzoek in de breedste zin, het belang ervan benadrukken aan, en samen met, het publiek en patiëntenvertegenwoordigers;
- faciliteren van verkrijgen van financiering en andere ondersteuning van onderzoek door gynaecologen, door intensief overleg met subsidieverstrekkingen en coördineren van researchactiviteiten;
- actief werken aan integreren binnen de NVOG van wetenschap, opleiding, kwaliteitsbeleid en beroepsbelangen;
- stimuleren van samenwerking tussen onderzoekers en onderzoeksgroepen binnen ons vak, tussen vakgebieden en met wetenschappelijke organisaties in binnen- en buitenland;
- u en uw mening en belangen betreffende wetenschap behartigen bij organisaties als de Federatie Medisch Specialisten, overheid, zorgverzekeraars, industrie, (andere) subsidieverstrekkingen, patiëntenvertegenwoordigers en wetenschappelijke tijdschriften;
- op toegankelijke, bruikbare wijze registreren van onderzoeksactiviteiten en -resultaten, objectieve meting van onze onderzoeksprestaties en van hun impact op de zorg en de samenleving;

- samenstellen van een gezamenlijke NVOG wetenschapsagenda voor de periode 2015-2020.

In recente jaren heeft de nadruk gelegen op ondersteuning van het onderzoek in het kader van zorg-evaluatie. Met succes is de wetenschapsagenda van vooral het Doelmatigheidsonderzoek (DO), gefinancierd door ZonMw, beïnvloedt. Voor de ronde 2016 komen maar liefst acht van de twintig gehonoreerde aanvragen uit ons vakgebied!

Voor de DO Open Ronde 2017 is wederom een prioritering gemaakt van door onze leden en pijlers aangereikte kennislacunes. In dit eerste deel van een aantal artikelen vanuit de Koepel Wetenschap (KW) wordt het proces hiernaartoe beschreven.

ZonMw Doelmatigheidsonderzoek

De hier beschreven prioritering betreft projectideeën die vallen binnen de *call* Open ronde Doelmatigheidsonderzoek (DO) en Goed gebruik geneesmiddelen (GGG) 2017. Doelmatigheidsonderzoek vormt een essentieel onderdeel van de zorg-evaluatie, dat weer een onmisbare schakel vormt in de kwaliteitscyclus. De uitkomsten helpen om de kwaliteit van zorg te verhogen tegen gelijk blijvende kosten, of de kwaliteit te handhaven met minder kosten. DO is daarom sterk verbonden met de kerntaken van de Koepel Kwaliteit, en is in de uitvoering ondergebracht bij het Consortium 2.0, dat zorg-evaluatie als voornaamste speerpunt heeft.

Het afgelopen decennium is de NVOG vooral dankzij het Consortium ('1.0') zeer succesvol geweest bij het verkrijgen van DO-subsidies. De samenwerking tussen UMC's en niet-universitaire ziekenhuizen is door ZonMw, en door andere nationale en internationale organisaties uitgebreid geprezen. Voor DO wordt door ZonMw zelfs expliciet vermeld dat projecten moeten worden uitgevoerd in *multicenter* samenwerkingsverbanden met niet-universitaire centra!

De Koepel Wetenschap heeft wederom de taak op zich genomen een lijst met voor de NVOG belang-

rijkste DO projectideeën aan ZonMw aan te leveren. Hiermee beogen we de ZonMw commissie te helpen duidelijk te maken dat onze wetenschappelijke vereniging deze studies ondersteunt, en deze studies op de belangrijke beoordelingscriteria relevantie en urgentie hoge scores verdienen. ZonMw heeft vertrouwen uitgesproken in dit proces binnen onze vereniging, en toegezegd ons oordeel met slechts marginale toetsing over te nemen.

Hoe komt de prioriteringslijst tot stand?

Identificatie van kennislacunes kan worden gedaan door analyse van de *evidence* achter bestaande richtlijnen. Daarnaast kunnen gynaecologen in de dagelijkse patiëntenzorg kennislacunes ondervinden, waarvoor met doelmatigheidsonderzoek oplossingen gevonden zouden kunnen worden. Bij relevantie is de financiële impact van het project uiterst belangrijk, ook blijkend uit de door ZonMw gehanteerde en voor elk project gevraagde volgende berekening:

- omvang populatie (incidentie/ prevalentie): jaarlijks aantal patiënten waarbij interventie wordt toegepast;
- onderbouw Δ effect grootte gezondheidswinst;
- onderbouw Δ kosten grootte budget impact.

Naast passen binnen de *call*, en deze aspecten, is de *kwaliteit* van het onderzoeksproject inclusief *haalbaarheid* en *implementeerbaarheid* een essentieel beoordelingscriterium. Dit kan uiteraard pas goed beoordeeld worden als het uitgewerkte onderzoeksvoorstel gereed is.

Processelectie en prioritering kennislacunes voor open ronde DO 2017

De *deadline* voor het indienen van projectvoorstellen in de *call* Open Ronde DO 2017 bij ZonMw is 6 oktober 2015, voor de Open Ronde GGG 29 september 2015.

Alle NVOG-leden zijn uitgenodigd, per e-mail op 23 april 2015, om desgewenst kennishiaten, in een bij de e-mail gevoegd format, aan te leveren bij de voorzitter van een van onze vier pijlers. De pijlervoorzitters ontvingen op 15 april 2015 een e-mail met instructies. Zij hebben deze doorgegeven aan de wetenschapscommissie van hun pijler, die vervolgens verantwoordelijk werd gemaakt voor het opstellen van de prioriteiten lijst per pijler.

In overleg met ZonMw hebben in 2013 zeven wetenschappelijke verenigingen, geïnitieerd door de NVOG, het '*Stimuleer effectieve en elimineer niet effectieve zorg: sluit de kennis-kwaliteitscirkel*' (SEENEZ)-project in het leven geroepen, om een methode te ontwikkelen om systematisch kennislacunes in hun vakgebied te identificeren en te prioriteren. De basis hierbij is het analyseren van richtlijnen en de kwa-

liteit van de *evidence* achter de aanbevelingen. Als een aanbeveling gebaseerd is op niveau 3 of 4 *evidence* is per definitie sprake van een kennislacune. De kennislacunes kunnen op gestructureerde wijze beoordeeld worden via de SEENEZ-criteria: relevantie (ernst, prevalentie, kosten), urgentie, onderzoekbaarheid en impact op vakgebied/maatschappij.

De vier wetenschapscommissies hebben voor de huidige prioriteringslijst dezelfde criteria gebruikt ter beoordeling van de projectvoorstellen. Daarnaast werd een korte argumentatie gevraagd, met onder andere Gezondheidswinst, Incidentie, Praktijkvariatie, Kostenwinst/ doelmatigheidswinst, Is er maatschappelijke discussie?

De wetenschapscommissies werden gevraagd bij hun selectie en prioritering de commissie activiteiten kwaliteitsdocumenten en het consortium 2.0 te betrekken en de bij het onderwerp betrokken patiëntenverenigingen te (laten) consulteren. De commissies hebben de ingediende ideeën gecontroleerd op aansluiting bij de *call*, ontdebeld en geverifieerd of er niet al lopend onderzoek was over het onderwerp. Na verschillende varianten van inbreng van de pijlerleden (bijvoorbeeld consultatie van de hoogleeraren), in meerdere bijeenkomsten en overlegondes, heeft elke wetenschapscommissie een top 5 bij de Koepel Wetenschap ingeleverd, met een scorelijst en per projectidee een *factsheet* met de items Studiebeschrijving, Kennishiaat, Patiëntenpopulatie, Interventie, Controlegroep en Uitkomstmaten.

De kartrekkers van de geselecteerde 20 projecten ontvingen reeds van de Koepel Wetenschap het verzoek een aanvullend document te sturen met enkele details van hun project die voor de ZonMw-commissie essentieel zijn bij de eerste beoordeling, zoals een kosten impact berekening, een korte uitleg over haalbaarheid, en aangeven hoe de betreffende patiëntengroep betrokken is geweest bij de het project.

De vier top-5 kennislacunes met prioritering aangeleverd door de pijlers worden door de Koepel Wetenschap op basis van de SEENEZ-criteria, en na afstemming met de NPCF (Ned. Patiënten Consumenten Federatie), ZN (Zorgverzekeraars Nederland) en het NVOG-bestuur verwerkt tot de *NVOG-Kennisagenda* voor de DO Open Ronde 2017, en begin september aan ZonMw aangeboden. De indieners van de voorstellen die in de top 20 geprioriteerde lijst staan, wordt geadviseerd deze uit te werken in een evaluatievoorstel in de vorm van een projectidee voor het ZonMw-programma doelmatigheid. De definitieve lijst zal in het volgende nummer van het NTOG gepubliceerd worden.

Samenvattend is het breed gedragen, gezamenlijk opstellen van een wetenschapsagenda, inclusief

helder gestructureerde prioritering van relevante en urgente kennislacunes, door de NVOG een belangrijke kans om aandacht te krijgen voor ons belangrijke werk, en onze inzet om de kwaliteit continu te willen verbeteren. In dit eerste artikel beschreven we het proces van het tot stand komen van de DO-prioriteringslijst voor ZonMw. Het doel van de lijst is dat er bij beoordeling van de projectideeën geen twijfel hoeft te bestaan betreffende de relevantie en urgentie van deze onderwerpen, en de beoordelingscommissie op deze punten hoge scores zal geven.

In een volgend nummer van het NTOG wordt nader ingegaan op de langere termijn ambities van de Koepel Wetenschap. Ook wordt aangegeven hoe de punten in deze inleiding zijn vorm te geven en welke stappen er volgen richting een alles omvattende NVOG Wetenschapsagenda.

Voor ieder NVOG-lid een gratis jubileumboek

Voor ieder lid van de NVOG is een exemplaar van het jubileumboek 125 jaar Tijdschrift voor de Nederlandse Gynaecoloog beschikbaar. Wie geen exemplaar heeft kunnen ophalen tijdens een Gynaeccongres kan een exemplaar aanvragen door storting van € 9,00 verpakkings- en verzendkosten aan NTOG, iban NL39RABO 0163 6306 90. Let op: vermeld a.u.b. het verzendadres.



Een introductie in translationeel onderzoek

dr. S. Schoenmakers AIOS obstetrie en gynaecologie
prof. dr. E.A.P. Steegers gynaecoloog
 beiden Erasmus MC, Rotterdam

Introductie

In 2011 gaf het NVOG *Beleidsplan 2011-2015 'Vanzelfsprekende Kwaliteit'* aan dat het translationeel onderzoek in Nederland achterblijft in vergelijking met andere medische vakgebieden. Om inzicht te verkrijgen hoe het momenteel met het translationeel onderzoek staat, zijn wij het afgelopen jaar begonnen om een overzicht te creëren van het translationeel onderzoek dat plaats vindt in Nederland op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde, verloskunde, gynaecologie en gynaecologische oncologie. Dat er onbekendheid heerst omtrent dit type onderzoek werd duidelijk door de vraag die vaak gesteld werd: 'Wat bedoelen jullie precies met translationeel onderzoek?'

Dit is opmerkelijk in een tijd waarin zowel nationaal als internationaal het translationeel onderzoek nadrukkelijk gestimuleerd wordt. Translationeel onderzoek heeft de afgelopen decennia een enorme vlucht genomen door de razendsnelle ontwikkeling van nieuwe inzichten (door bijvoorbeeld The Human Genome Project), technologieën (bijvoorbeeld nanotechnologie) en therapeutische mogelijkheden (zoals gentherapie) gecombineerd met een toenemend aantal translationele onderzoeks- en financieringsprogramma's.¹

Historie

Oorspronkelijk werd met translationeel medisch onderzoek bedoeld op het onderdeel van medisch onderzoek dat er naar streeft om de barrières tussen het onderzoek in het laboratorium en dat in de kliniek te overbruggen, ook wel 'bench-to-bedside' (B2B) onderzoek genaamd.^{2,3} In 2007 heeft de Raad voor Gezondsonderzoek (RGO) translationeel onderzoek ge(her)definieerd als een fase in de kennisketen, die alle stappen omvat vanaf de identificatie van aangrijpingspunten voor diagnostiek, preventie of therapie (in patiënten of patiëntenmateriaal) tot en met de vroeg-klinische toepassing in de praktijk. Vraagstellingen bij translationeel onderzoek kunnen zowel uit de klinische praktijk als uit het laboratorium afkomstig zijn.⁴ De RGO was van mening dat translationeel onderzoek moet worden

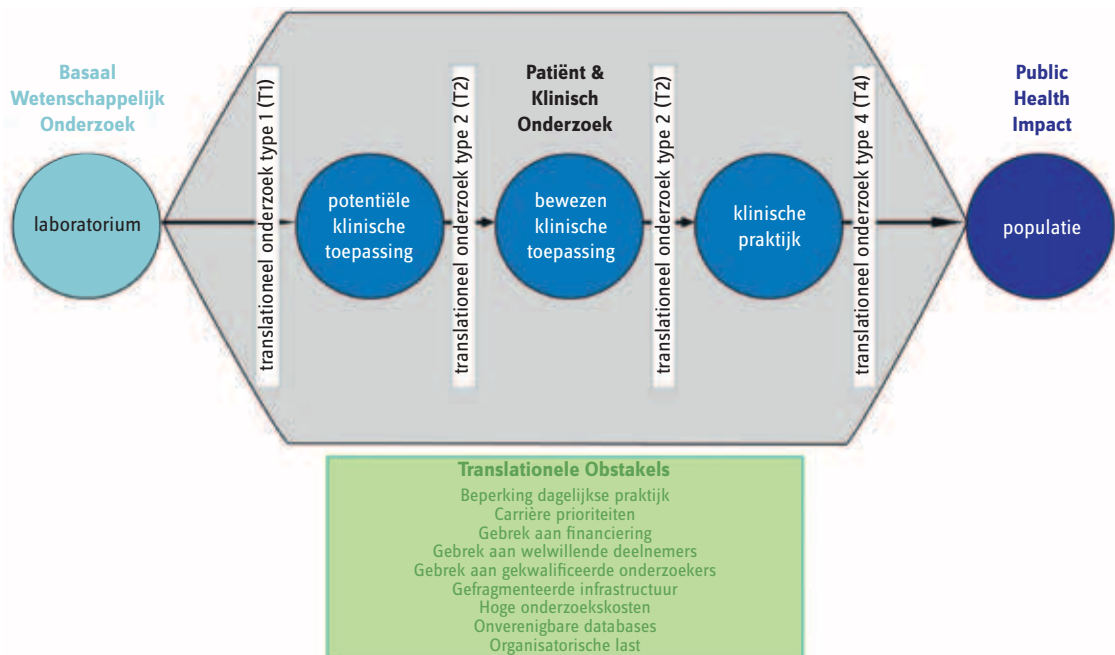
gekenmerkt door concrete samenwerking tussen klinische en niet-klinische disciplines met als doel het vinden van een *proof-of-concept* in een klinische setting. Eventueel gebruik van diermodellen moet dan ook ontwikkeld zijn op basis van klinische ziektebeelden. Het onderzoek moet een relatie hebben met humane data of materiaal en een aangrijpingspunt moet reeds vooraf geïdentificeerd zijn. Om het allemaal nog 'makkelijker' te maken wordt het onderzoek uitgevoerd aan de hand van van tevoren gedefinieerde specifieke 'milestones' en eindpunten en wordt de uitvoering van het onderzoek tussentijds gecontroleerd. Uiteindelijk wordt, indien mogelijk en zinvol, samenwerking met het bedrijfsleven aangemoedigd.⁴

Herdefiniëring

Echter, door de vlucht die translationeel onderzoek wereldwijd het afgelopen decennium heeft genomen, was een herbezinning nodig met betrekking tot het 'oude model van B2B' en wellicht ook de RGO-definitie. In 2010 definieerde Brian Drolet van de Alpert Medical School of Brown University, Providence en Nancy Lorenzi van de Vanderbilt University Medical Center, Nashville een nieuw model: het Biomedische Translationele Continuüm (figuur 1).

Het Biomedisch Translationele Continuüm bestrijkt het hele proces van nieuw opgedane kennis in het lab naar uiteindelijke gezondheidswinst.⁴ In het Translationele Continuüm kunnen 4 fases van translatie (T1-T4) onderscheiden worden^{5,6} (figuur):

- Translationeel onderzoek type 1 (T1): basaal wetenschappelijke ontdekking naar potentieel klinische toepassing (*basale naar theoretische kennis*)
- Translationeel onderzoek type 2 (T2): potentieel klinische toepassing naar evidence-based richtlijnen (*efficiëntie kennis*)
- Translationeel onderzoek type 3 (T3): evidence-based richtlijnen naar klinische praktijk toepassing (*toegepaste kennis*)
- Translationeel onderzoek type 4 (T4): klinische praktijk toepassing naar public health uitkomsten (*public health kennis*)



Figuur 1. Het Biomedische Translatieel Continuüm. De weg van basaal wetenschappelijk onderzoek in het laboratorium naar implementatie op populatieniveau in vier translatieel stappen. Deze vier stappen worden belemmerd door onder andere gebrek aan financiering, organisatorische last en gefragmenteerde infrastructuur (aangepast naar de referenties 5, 6,7,10,11,12).

Om ervoor te zorgen dat alle fases van het translatieel onderzoek in een systemische, reproduceerbare en coherente manier uitgevoerd kunnen worden, was begin 2000 al duidelijk dat een grondige herziening van de onderzoekswereld nodig was.

Herziening en reorganisatie

In 2003 publiceerde het National Institute of Health (NIH) in de Verenigde Staten een nieuwe visie ten aanzien van wetenschappelijk onderzoek, de zogeheten 'NIH roadmap for medical research', waarin translatieel onderzoek werd erkend als een essentieel onderdeel in de vooruitgang van wetenschappelijk onderzoek en de gezondheidszorg. De Roadmap kaartte de obstakels aan die translatieel onderzoek bemoeilijken en bood vervolgens ook handvatten om deze te overkomen. Het doel van de Roadmap was een reorganisatie en een innovatieve visie binnen de wetenschappelijke onderzoekswereld te stimuleren om de toekomst van zowel translatieel als klinisch onderzoek veilig te stellen.⁷

In 2007 publiceerde in Nederland de RGO een eigen adviesrapport geheten 'Translatieel onderzoek in Nederland - Van kennis naar kliniek', waarin ook de noodzaak tot een open programma voor translatieel onderzoek werd uitgesproken alsmede de gunstige en belemmerende factoren voor dit soort onderzoek.⁴ Twee jaar later werd dit opgevolgd door aan te geven dat ook translatieel preventief

onderzoek aandacht verdiende bij de voorbereiding van het vierde landelijke preventieprogramma.⁸ In 2011 werd het belang en het behoud van translatieel onderzoek in Nederland nogmaals benadrukt in het advies van de Gezondheidsraad 'Medische producten: nieuw en nodig'.⁹

Obstakels en oplossingen

In 2002 werden tijdens een workshop van de Clinical Research Round Table, onderdeel van de Academy of Sciences in de Verenigde Staten, twee translatieel belemmeringen internationaal geïdentificeerd en geformuleerd¹⁰:

- het eerste translatieel knelpunt betrof de translatie van basale wetenschap naar klinische betekenisvolle aanbevelingen (T1 en T2).

Dit betreft vooral de communicatie tussen het lab en de kliniek: Op welke wijze kunnen beide partijen elkaar duidelijk maken wat men van elkaar verwacht en hoe de gezondheidszorg in elkaar zit? Bij basaal wetenschappelijk onderzoek is het lastig te voorspellen welk onderzoek succesvol zal zijn. Door dit soort onderzoek te veel te focussen, kan een *out of the box*-idee, dat later succesvol blijkt te zijn, onterecht geblokkeerd worden.

- het tweede translatieel knelpunt betrof de translatie van deze aanbevelingen naar werkelijke toepassingen en uitvoering (T3 en T4).

Dit betreft de communicatie van kliniek naar dagelijkse praktijk. De medewerkers in de gezond-

heidszorg moeten op de hoogte gebracht worden van nieuwe mogelijkheden en overtuigd worden van de meerwaarde, willen deze nieuwe mogelijkheden succesvol in praktijk gebracht worden. In tegenstelling tot het eerst knelpunt heeft een systematische benadering en een focus hier weldegelijk meerwaarde.

Om deze knelpunten te overkomen moet men beschikken over voldoende kennis, hulpmiddelen, financiering en de juiste infrastructuur.^{10,11}

De huidige (klinische) onderzoekscultuur en het onderzoeksklimaat zijn onderdeel van de translatieproblemen: toenemende kosten en onvoldoende beschikking over financiering, toenemende regel-tjescultuur, te weinig interdisciplinaire samenwerking en openheid, onvoldoende gekwalificeerde onderzoekers en te weinig vrijwilligers voor deelname aan klinisch onderzoek (zie figuur 1).¹⁰⁻¹²

Zowel nationaal als internationaal zijn er een aantal uitdagingen geformuleerd om de ontwikkeling en groei van translationeel onderzoek te ondersteunen, stimuleren en uit te bouwen.^{4,7,11,12}

- Om deelname aan klinisch onderzoek te verbeteren en uitval te beperken moet men deelnemers en patiënten niet alleen bij de opzet van het onderzoek betrekken, maar ook gedurende het beloop van het onderzoek; het zogeheten *community-based 'participatory research' model*.
- De opzet van compatibele kennis- en biodatabanken binnen en tussen centra ter ondersteuning van de verzameling en uitwisseling van medische en basale informatie ter bevordering van gezondheidsprogramma's, wordt als een onmisbare factor in het succes van translationeel onderzoek gezien.
- Training en behoud van een adequate wetenschappelijke en klinische onderzoeksgroep. Wetenschappelijke vorming moet reeds gestimuleerd worden tijdens de (medische) opleiding. Na de opleiding moet onderzoekstijd en een aantrekkelijke loopbaanperspectief voor talentvolle en wetenschappelijk geïnteresseerde klinici gewaarborgd worden. Het opzetten van een mentor begeleidingssysteem voor jonge onderzoekers zorgt voor behoud en voortgang van kennis.
- Financiering van translationeel onderzoek.

Deze uitdagingen zijn wereldwijd overgenomen en geagendeerd. De Europese Commissie erkende het belang van translationeel onderzoek in 2007 en tussen 2007 en 2013 had het Europese financieringsorgaan voor wetenschappelijk onderzoek, 'the 7th Framework Programme', een budget van 6,1 miljard euro gereserveerd voor translationeel onderzoek.¹³ Binnen het nieuwe onderzoeksprogramma Hori-

zon 2020 is voor de periode 2014 -2015 1,2 miljard beschikbaar gesteld.¹⁴

Op nationaal niveau heeft de overheid sinds 2002 meer dan 400 miljoen euro, verkregen uit aardgasbaten via het Fonds Economische Structuurversterking (FES), geïnvesteerd in translationele consortia zoals Top Instituut Pharma en Center for Translational Molecular Medicine (CTMM).⁹ ZonMw heeft vanaf 2003 drie translationele projecten gelanceerd met een gezamenlijk budget van 51,3 miljoen euro: Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek (TGO), Translationeel Adult Stamcelonderzoek (TAS) en Programma Translationeel Onderzoek (PTO).¹⁵

Noodzaak

Maar waarom is er de noodzaak tot financiering van translationeel onderzoek? In 2003 publiceerde het *American Journal of Medicine* een artikel waaruit bleek dat ondanks investeringen van vele miljarden minder dan 10% van de veelbelovende biomedische ontdekkingen leidde tot een klinische implicatie.¹⁷ Om ervoor te zorgen dat het rendement van deze veelbelovende ontdekkingen die de kliniek bereiken hoger wordt, moeten er oplossingen gefinancierd worden voor dit eerste translationele knelpunt. Ook dit is erkend binnen Nederland. Om het rendement van wetenschappelijk onderzoek in relatie tot de ontwikkeling van nieuwe of verbeterende behandelingen te verhogen hebben ZonMw en de Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF) in 2013-2014 de handen ineen geslagen op het gebied van translationeel onderzoek. Het focus van de resulterende

Sam blogt

Dr. Sam Schoenmakers is als gynaecoloog in opleiding verbonden aan het Erasmus MC in Rotterdam. Als onderzoeker is hij bijzonder geïnteresseerd in basaal wetenschappelijk onderzoek. Sam Schoenmakers is de komende zes maanden werkzaam bij het Groote Schuur Hospital in Kaapstad, Zuid-Afrika. Sam zal ons regelmatig op de hoogte houden van zijn belevenissen in het zuidelijkste puntje van het Afrikaanse continent. Het land van bobotie, Breytenbach en de Ladysmith Black Mambazo. Lees meer op op www.ntog.nl.



subsidierende lag op een actieve samenwerking tussen bedrijven, onderzoekers en co-financierende fondsen met de achterliggende gedachte dat dit de kans vergroot dat een product of behandeling ook daadwerkelijk bij de Nederlandse patiënt terecht komt.¹⁷

Translationeel Nederland

Achtergrond

Ondanks al bovengenoemde ZonMw-initiatieven op het gebied van translationele onderzoeksprogramma's zitten ertussen de gehonoreerde aanvragen amper projecten uit ons vakgebied. Komt dit door onwetendheid binnen ons vakgebied, worden onze projectaanvragen niet gehonoreerd, zijn de financieringsprogramma onvoldoende gericht op ons specialisme of wordt er geen translationeel onderzoek verricht? Om antwoord te krijgen op deze laatste vraag verrichten wij nu een inventarisatie binnen ons vakgebied in Nederland. De resultaten hiervan zullen op een later tijdstip gepubliceerd worden.

Doelmatigheids- en translationeel onderzoek

Het ZonMw-programma DoelmatigheidsOnderzoek bestaat sinds 1999. In 2014 heeft het ministerie van VWS geld beschikbaar gesteld om dit programma te verlengen voor de periode 2016 tot en met 2018. Wat de mogelijkheden voor ons specialisme zijn, zal afhankelijk zijn van de kennislacunes die door de NVOG geprioriteerd worden. Het succes en de ervaring met het doelmatigheidsonderzoek binnen Nederland heeft ervoor gezorgd dat er een bestaande organisatie en logistiek voorhanden is. Wij willen bepleiten dat het doelmatigheidsonderzoek en translationeel onderzoek vaker gecombineerd worden. Het ondersteunend personeel, de onderzoeksstructuur en patiëntenpopulatie bieden hiervoor uitstekende mogelijkheden. Bij het formuleren van toekomstig doelmatigheidsonderzoek zou een basaal wetenschappelijke en/of translationele paragraaf opgenomen moeten worden. Hiermee slaan wij twee vliegen in een klap: intensievere samenwerking en (hopelijk meer) begrip tussen de twee onderzoekswerelden en het aanwenden van één onderzoekspopulatie waar beide partijen, en uiteindelijk ook de maatschappij, baat bij hebben.

Oproep en beschouwing

Het doel van het artikel is het uiteenzetten van wat translationeel wetenschappelijk onderzoek behelst, om men bewust te maken van de aanwezigheid en de mogelijkheden van het translationeel onderzoek en de desbetreffende financiering, zowel op lokaal, nationaal als internationaal niveau. Nieuwe initiatieven zoals het fonds Gezond Geboren (www.gezondgeboren.nl) kunnen hieraan bijdragen. Maar ook het ZonMw Doelmatigheidsonderzoek biedt

plaats voor, met name T3, translationeel onderzoek. Dit is een uitstekend moment om meer interdisciplinaire samenwerking en integratiestrategieën te realiseren.

Het andere doel is om onderzoeksgroepen en -centra op te roepen een visie ten aanzien van translationeel onderzoek (het gehele Translationele Continuüm) te formuleren en met anderen te delen zodat er meer inzicht ontstaat in wat er speelt binnen Nederland en samenwerking wordt gestimuleerd.

Binnen het translationeel onderzoek wereldwijd staat het vakgebied Obstetrie & Gynaecologie niet in de top 5⁵ en dit geldt hoogstwaarschijnlijk ook zo binnen Nederland. Levensbedreigende aandoeningen zoals kanker, hart- en vaatziekten en longaandoeningen genereren nou eenmaal meer aandacht en financiering. Een goed pr-team voor de NVOG zou een optie kunnen zijn om aandacht en potentiële financiering te genereren binnen de Nederlandse politiek en achterban. Willen wij ons translationeel onderzoek op internationaal niveau (7de wat betreft citatie-index en 9de bij het aantal publicaties⁵) blijven behouden dan zullen wij bovenvermelde uitdagingen met nog meer enthousiasme aan moeten gaan. Het soepel verlopen van alle translationele stappen van lab naar de maatschappij zijn noodzakelijk om het niveau van onze gezondheidszorg in de toekomst te behouden en te verbeteren. Samenwerking en gezonde concurrentie zijn hierin de sleutelwoorden.

Literatuur

1. Sonntag, K.C., *Implementations of translationale medicine.* J Transl Med 2005;3:33.
2. Wolf, S., *Editorial: the real gap between bench and bedside.* NEJM 1974 290: 802-803.
3. Marincola, F.M., *Translational medicine: a two-way road.* J Transl Med 2003, 1 (1):1.
4. *Raad voor Gezondheidsonderzoek.* Translationeel onderzoek in Nederland - Van kennis naar kliniek. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 55. Internet: www.gezondheidsraad.nl.
5. Drolet, B.C. & N.M. Lorenzi, *Translational research: understanding the continuum from bench to bedside.* Transl Res 2011, 157 (1):1-5.
6. Yao, Q., P.H. Lyu, F.C. Ma et al. *Global informetric perspective studies on translational medical research.* BMC Medical Informatics and Decision Making 2013, 13:77
7. Zerhouni, E., *The NIH Roadmap.* Science 2003;302:63-72).
8. *Raad voor Gezondheidsonderzoek.* Briefadvies Vierde preventieprogramma. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; RGO nr. 60.
9. *Gezondheidsraad.* Medische producten: nieuw en nodig! Een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/1
10. Tunis, S., A. Korn & A. Ommaya, *The Role of purchasers and payers in clinical research enterprise.* Workshop summary. Washington DC: national academy press; 2002

11. Morgan, M., C.A. Barry, J.L. Donovon et al. *Implementing "translational" biomedical research: Convergence and divergence among clinical and basic scientists*. Soc Sci Med 2011; 73(7):945-52.
12. Sung et al. *Central challenges facing the national clinical research enterprise*. JAMA 2003; 289:1278-1287
13. https://ec.europa.eu/research/fp7/index_en.cfm?pg=health.
14. <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/health-demographic-change-and-well-being>
15. <http://www.zonmw.nl/nl/themas/thema-detail/translatieeel-onderzoek/programma-detail/>.
13. Contopoulos-Ioannidis, D.G., E. Ntzani & J.P. Ioannidis, *Translation of highly promising basic science research into clinical applications*. Am J Med. 2003;114: 477-484
13. http://www.zonmw.nl/uploads/tx_vipublicaties/Programmatekst_PTO_SGF_DEF.pdf

Samenvatting

Translatieeel onderzoek was oorspronkelijk het onderzoek dat tot doel heeft om barrières tussen het onderzoek in het laboratorium en dat in de kliniek te overbruggen. Het afgelopen decennium heeft het echter een transitie doorgemaakt naar het gehele proces van de vertaling van nieuwe opgedane kennis in het lab naar uiteindelijke algehele gezondheidswinst. De betekenis, historie en ontwikkelingen van translatieeel onderzoek worden in dit artikel uiteengezet. Onderzoeksgroepen en -centra worden opgeroepen een standpunt ten aanzien van translatieeel onderzoek te formuleren. Samenwerking, het delen van elkaar inzichten, maar ook gezonde concurrentie is essentieel voor de toekomst ervan.

Trefwoorden

translatieeel onderzoek, continuüm, samenwerking, concurrentie

Summary

Originally translational research was concerned with the elimination of barriers between laboratory and clinical research. However, the last decade it has undergone a transition to the whole process of translating basic scientific findings to public health improvements in general. The meaning, history and developments in translational biomedical research are explained in this article. Researchgroups and researchcentra are stimulated to develop and share their opinions of translational research. Collaboration, sharing each other points of view, but also healthy academic competition is essential for its future progress.

Keywords

translational medicine, translational research, continuum, collaboration, competition

steun ons!

In Nederland worden iedere dag 500 baby's geboren. Dagelijks overlijden vier baby's als gevolg van groei-vertraging, vroeggeboorte of aangeboren afwijking. Fonds Gezond Geboren financiert onderzoek om dit onnodige leed te voorkomen. Word donateur via gezondgeboren.nl



gezond geboren

Chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom

drs. R. van de Laar gynaecoloog en onderzoeker, Radboudumc Nijmegen en Maastricht UMC

prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC

ir J. in 't Hout statisticus, Radboudumc Nijmegen

dr. P.L.M. Zusterzeel gynaecologisch oncoloog, Radboudumc Nijmegen

dr. T. van Gorp gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC

prof. dr. L.F.A.G. Massuger gynaecologisch oncoloog, Radboudumc Nijmegen

Introductie

In 2010 werd bij 1.400 vrouwen in Nederland de diagnose ovariumcarcinoom gesteld. In datzelfde jaar stierven ruim 1.000 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.¹ Doordat adequate *screening* ontbreekt en het ovariumcarcinoom doorgaans pas laat in het verloop van de ziekte klachten geeft, wordt bij de meeste patiënten de ziekte in een gevorderd stadium ontdekt (Internationale Federatie voor Gynaecologie en Obstetrie (FIGO) IIIb-IV).^{2,3} Op dit moment bestaat de primaire behandeling van het hoogstadiumovariumcarcinoom uit een combinatie van debulkingchirurgie en platinum-taxol chemotherapie. Complete resectie van alle macroscopisch zichtbare ziekte, is de belangrijkste onafhankelijke prognostische factor voor de overleving.^{4,5} Hoewel de meeste patiënten na afloop van de primaire behandeling complete remissie bereiken, zal uiteindelijk 75% van de patiënten binnen vijf jaar na behandeling recidief ziekte ontwikkelen.⁶

De standaardbehandeling van het platinsensitief (platinum vrij interval >6 maanden) recidief ovariumcarcinoom bestaat uit chemotherapie.⁷ De behandeling is gericht op verlenging van de overleving en heeft geen curatieve intentie. Behandeling met de bestwerkende chemotherapeutica leidt tot een maximale mediane overleving van 35 maanden.⁸⁻¹⁰ Meerdere retrospectieve cohortstudies tonen een mediane overleving tot 62 maanden wanneer bij het recidief ovariumcarcinoom opnieuw chirurgie wordt toegepast in een geselecteerde groep patiënten.¹¹ Het risico op peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit lijkt aanvaardbaar en vergelijkbaar met het risico na toepassing van chirurgie bij de behandeling van het primair ovariumcarcinoom.¹² De rol van chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom blijft voorlopig echter controversieel vanwege het ontbreken van bewijs van niveau I-II.¹³ Er lopen op dit moment drie gerandomiseerde studies: de DESKTOP III trial, de GOG 213 trial en de Nederlandse SOCceR-studie die de waarde van secun-

daire debulkingchirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom onderzoeken.¹⁴ De resultaten van deze studies worden binnen enkele jaren verwacht. Intussen bestudeerden wij de rol van secundaire debulkingchirurgie in Nederland gedurende de afgelopen dertien jaar.

Materiaal en methode

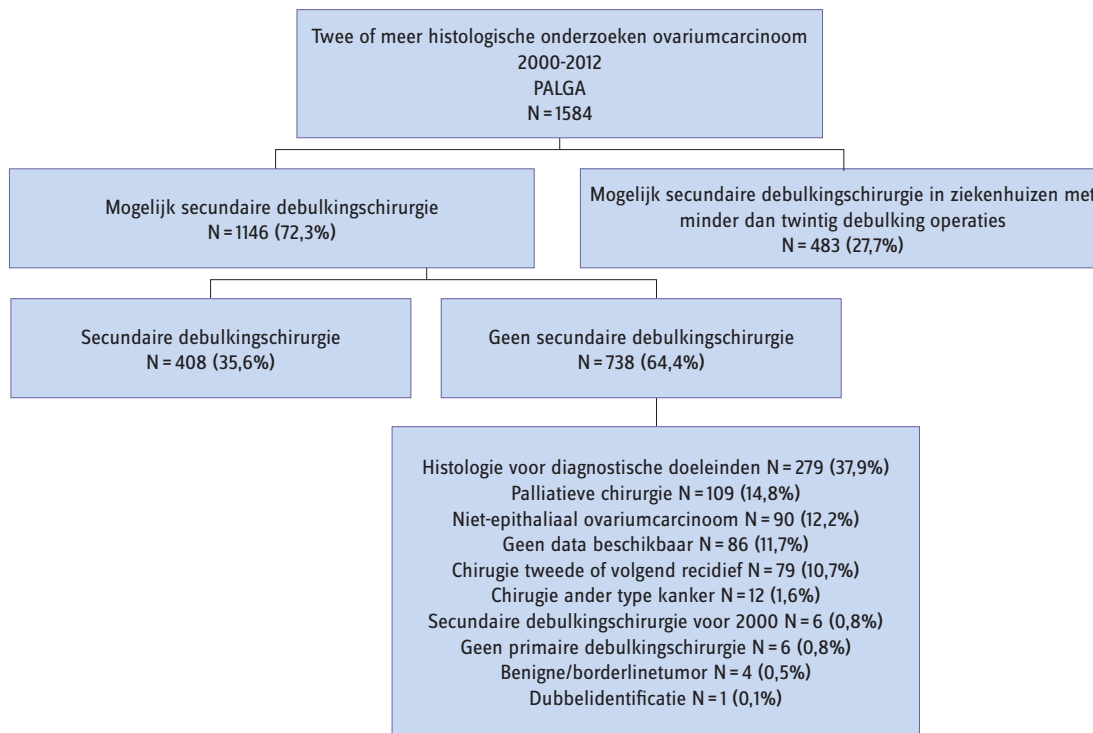
Datacollectie

De medisch-ethische toetsingscommissie van het Radboud Universitair Medisch Centrum gaf toestemming voor deze retrospectieve cohortstudie in Nederland. Om alle patiënten te kunnen identificeren die mogelijk secundaire debulkingchirurgie (SDC) ondergingen tussen 1 januari 2000 en 1 januari 2013, maakten we gebruik van PALGA (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief).¹⁵ Wij selecteerden alle patiënten (N=1584) waarbij tenminste twee keer histologisch onderzoek in het kader van het ovariumcarcinoom werd verricht, met een minimale tussentijd van zes maanden. Voor de huidige studie werden vervolgens alle patiënten (N=1146) behandeld in een tertiair gynaecologisch-oncologisch centrum dan wel in een perifeer ziekenhuis met minimaal twintig debulkingoperaties per jaar, verder geëvalueerd door de eerste auteur. Van de in totaal 1146 patiënten hadden 408 patiënten (35,6%) daadwerkelijk SDC ondergaan. De overige 738 patiënten (64,4%), die geen SDC hadden ondergaan werden uitgesloten voor verdere evaluatie in dit onderzoek (zie stroomdiagram, figuur 1). Relevante gegevens van de 408 patiënten werden verzameld door het bestuderen van de beschikbare medische dossiers.

Definities

Primaire en secundaire debulkingchirurgie werden als compleet beschouwd indien geen macroscopische ziekte meer aanwezig was aan het einde van de operatie.

Het progressievrij interval werd gedefinieerd als de



Figuur 1.

periode tussen het einde van de primaire behandeling (laatste kuur chemotherapie dan wel primaire debulkingchirurgie) en het verrichten van SDC. De ziektevrije overleving werd berekend vanaf het plaatsvinden van SDC tot aan het tweede recidief ovariumcarcinoom dan wel de datum van de laatste follow-upafpraak voor patiënten die in leven bleven zonder terugkeer van de ziekte. De totale overleving werd berekend vanaf het plaatsvinden van SDC tot aan het overlijden dan wel tot aan de datum van de laatste follow-upafpraak voor patiënten die in leven bleven, met of zonder teruggekeerde ziekte. Patiënten die overleefden werden gecensureerd op de datum van de laatste follow-upafpraak.

Statistische analyse

De Chi-kwadraattoets werd gebruikt voor het vergelijken van categorische variabelen en de Mann-Whitney-U-test en Kruskal-Wallis-test voor het vergelijken van continue variabelen bij twee of meer groepen. Overlevingscurven werden geschat met de Kaplan-Meier-methode en bij groepen patiënten werd de overleving vergeleken met de log-ranktest. Prognostische factoren mogelijk gerelateerd aan overleving na SDC, werden geanalyseerd door gebruik van multivariabele Cox-regressie-analyse (*backward* selectie). Een p-waarde <0,05 werd beschouwd als statistisch significant. Statistische berekeningen werden uitgevoerd met SPSS-software, versie 20.0.

Resultaten

Van de 408 patiënten (35,6%) die SDC hadden onder-

gaan werden 255 patiënten (62,5%) geopereerd in een tertiair gynaecologisch oncologisch centrum en 153 patiënten (37,5%) in een perifere ziekenhuis. Patientkarakteristieken en informatie over de primaire behandeling zijn samengevat in tabel 1. Ten tijde van de primaire diagnose ondergingen alle patiënten een chirurgische behandeling. 35 patiënten (8,5%) werden behandeld met neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door intervalchirurgie. 50 patiënten (12,3%) van wie 49 (98,0%) met een FIGO-stadium I-ovariumcarcinoom, werden niet met chemotherapie behandeld. Vrijwel alle patiënten (96,1%) kwamen in complete remissie na de primaire behandeling.

Klinische karakteristieken ten tijde van het recidief ovariumcarcinoom

De mediane leeftijd ten tijde van het recidief ovariumcarcinoom was 61 jaar (range 19-83), 93,4% van alle patiënten had een goede *performance* status (ECOG 0 of 1). De mediane CA-125-waarde in serum was 59 U/ml (bereik: 3-11.079). De meeste patiënten (89,7%) ontwikkelden het recidief meer dan twaalf maanden na de primaire behandeling. 38 patiënten (9,3%) ondergingen een diagnostische operatie alvorens tot SDC werd overgegaan. Bij meer dan de helft van alle patiënten (56,9%) was slechts een tumorlocatie zichtbaar bij pre-operatieve beeldvorming. Bij 221 patiënten (54,2%) was het kleine bekken de plaats met de grootste tumorlocatie (zie tabel 2).

Secundaire debulkingchirurgie (SDC)

Bij 298 van de 408 patiënten (73,0%) was de hoofd-

Tabel 1. Patiënt, tumor en behandelkarakteristieken primaire diagnose

Parameters	Totale cohort N=408
Leeftijd, mediaan (range), jaren	57 (17-82)
BMI, mediaan (range)	25 (15-45)
Menopauzale status, n (%)	
Pre-menopauzaal	102 (25,0)
Post-menopauzaal	305 (74,8)
Onbekend	1 (0,2)
WHO performance status	
0-1	403 (98,8)
2-3	1 (0,2)
Onbekend	4 (1,0)
CA 125, mediaan, (range), U/ml	280 (3-22,0)
CA 125, U/ml, n (%)	
≤35	53 (13,0)
>35	261 (64,7)
Onbekend	90 (22,3)
FIGO stadium, n (%)	
I-II	151 (37,0)
III-IV	254 (62,3)
Onbekend	3 (0,7)
Histologie, n (%)	
Sereus	259 (63,5)
Mucineus	18 (4,4)
Endometrioid	72 (17,6)
Clearcell	34 (8,3)
Anders	21 (5,2)
Onbekend	4 (1,0)
Tumor graad, n (%)	
1-2	134 (32,8)
3	215 (52,7)
Onbekend	59 (14,5)
Chirurgie primaire diagnose, n (%)	
Primaire chirurgie	345 (84,6)
Primaire chirurgie en interval chirurgie	28 (6,9)
Interval chirurgie na neo-adjuvante chemotherapie	35 (8,5)
Compleetheid chirurgie primaire diagnose, n (%)	
Compleet	3289 (70,8)
Incompleet (>0 cm)	111 (27,2)
Onbekend	8 (2,0)
Chemotherapie, n (%)	
Adjuvant	295 (72,2)
Neo-adjuvant en adjuvant	61 (15,0)
Neo-adjuvant	2 (0,5)
Geen	50 (12,3)
Aantal kuren chemotherapie, n (%)	
<6	16 (4,5)
6	300 (83,8)
>6	42 (11,7)
Chemotherapie, n (%)	
Platinum-taxol	302 (84,4)
Anders	55 (15,4)
Onbekend	1 (0,2)
Respons na primaire behandeling, n (%)	
Complete remissie	392 (96,1)
Partiële remissie	16 (3,9)

Tabel 2. Klinische karakteristieken recidief ovariumcarcinoom

Parameters	Totale cohort N=408
Leeftijd, mediaan (range), jaren	61 (19-83)
WHO performance status	
0-1	381 (93,4)
2-3	24 (5,9)
Onbekend	3 (0,7)
CA 125, mediaan, (range), U/ml	59 (3-11,079)
CA 125, U/ml, n (%)	
≤35	144 (35,3)
>35	243 (59,6)
Onbekend	21 (5,1)
Progressie vrij interval, mediaan (range), mnd	28 (3-187)
Progressie vrij interval, maanden, n (%)	
<6	6 (1,5)
6-12	36 (8,8)
12-60	293 (71,8)
60-120	65 (15,9)
>120	8 (2,0)
Aantal tumorlocaties pre-operatieve beeldvorming, n (%)	
1	237 (58,1)
2-10	157 (38,4)
>10	10 (2,5)
Onbekend	4 (1,0)
Grootste tumor diameter pre-operatieve beeldvorming, n (%), cm	
1-2	101 (24,8)
3-5	146 (35,8)
5-10	115 (28,2)
>10	23 (5,6)
Onbekend	23 (5,6)
Grootste tumorlokalisatie pre-operatieve beeldvorming, n (%)	
Kleine bekken	221 (54,2)
Intra-abdominaal	94 (23,0)
Lymfeklieren	46 (11,3)
Peritoneaal	4 (1,0)
Extra-abdominaal	39 (9,5)
Onbekend	4 (1,0)
Ascites pre-operatieve beeldvorming, n (%)	
Afwezig	368 (90,2)
Aanwezig	38 (9,3)
Onbekend	2 (0,5)
Diagnostische chirurgie voor recidief chirurgie, n (%)	
Ja	38 (9,3)
Nee	368 (90,2)
Onbekend	2 (0,5)

Tabel 3. Chirurgische en chemotherapeutische behandeling recidief ovariumcarcinoom

Parameters	Totale cohort N=408	Parameters	Totale cohort N=408
SDC, n (%)		Postoperatieve morbiditeit tot 30 dgn, n (%)	
Initiële SDC	286 (70,1)	Ileus	6 (1,5)
Neo-adjuvante chemo en interval-SDC	122 (29,9)	Bloeding	4 (1,0)
Type chirurg, n (%)		Thrombo-embolie	4 (1,0)
Gynaecologisch oncoloog	298 (73,0)	Wondinfectie/hematoom	9 (2,2)
Gynaecoloog en chirurg	47 (11,5)	Wonddehiscentie/platzbauch	4 (1,0)
Chirurg	46 (11,3)	Naadlekkage	10 (2,5)
Gynaecoloog met aandachtsgebied gynaecologische oncologie	15 (3,7)	Infectie	16 (3,9)
Onbekend	2 (0,5)	Sepsis	2 (0,5)
Aantal intra-operatieve tumorlocaties, n (%)		Abces; intra-abdominaal	6 (1,5)
1	59 (14,5)	Hart-/longziekten	9 (2,2)
2-10	308 (75,5)	Anders	4 (1,0)
>10	41 (10,0)	Geen morbiditeit	326 (79,9)
Type chirurgie (sommige patiënten ondergingen >1 procedure), n (%)		Onbekend	8 (2,0)
Darmresectie	129 (31,6)	Postoperatieve mortaliteit tot 30 dgn, n (%)	
Resectie tumor kleine bekken (vagina/bekkenwand/blaas)	108 (26,5)	Infectie/sepsis	3 (0,7)
Lymphadenectomie	99 (24,3)	Bloeding	1 (0,3)
Peritoneale/diaphragmaresectie	62 (15,2)	Progressieve ziekte	3 (0,7)
Omentectomie	29 (7,1)	Geen mortaliteit	401 (98,3)
Splenectomie	23 (5,6)	Chemotherapie, n (%)	
Partiële leverresectie	13 (3,2)	Adjuvant	160 (39,2)
Distale pancreatectomie	6 (1,5)	Neo-adjuvant en adjuvant	95 (23,3)
Partiële resectie buikwand	19 (4,5)	Neo-adjuvant	27 (6,6)
Craniotomie	18 (4,7)	Geen	126 (30,9)
Intra-operatieve orgaanlesies, n (%)		Chemotherapie, n (%)	
Darm	38 (9,3)	Platinum-bevattend	213 (75,6)
Blaas	12 (2,9)	Anders	65 (23,0)
Urether	6 (1,5)	Onbekend	4 (1,4)
Diafragma	5 (1,2)	Aantal kuren chemotherapie, n (%)	
Milt	2 (0,5)	<6	37 (13,1)
Onbekend	12 (2,9)	6	189 (67,0)
Geen intra-operatieve orgaanlesies	333 (81,7)	>6	45 (16,0)
Duur SDC, mediaan (range), minuten	150 (15-516)	Onbekend	11 (3,9)
Bloedverlies tijdens SDC, mediaan (range), ml	400 (0-9,00)	Radiotherapie na SDC, n (%)	
Uitkomst SDC, n (%)		Ja	49 (12,0)
Compleet	295 (72,3)	Nee	333 (81,6)
Incompleet (>0 cm)	110 (27,0)	Onbekend	26 (6,4)
Onbekend	3 (0,7)		

operateur een geregistreerd gynaecologisch oncoloog. Tijdens SDC werd bij slechts 59 patiënten (14,5%) een mono-recidief gevonden. Daarentegen werden bij 308 patiënten (75,5%) twee tot tien tumorlocaties aangetroffen en bij 41 patiënten (10,0%) was er sprake van gedissemineerde ziekte (>10 locaties). Een darmresectie werd uitgevoerd bij 129 patiënten (31,6%). De helft van alle darmresecties (51,4%) betrof een rectosigmoidresectie en bij 31 patiënten (7,6%) werd een stoma aangelegd. 63 patiënten (15,6%) hadden een intra-operatieve complicatie, waarvan 60,3% darmlesies. Het mediane bloedverlies was 400 ml (range 0-9000) en de mediane operatieduur was 150 minuten (range 15-516). Bij bijna driekwart (72,3%) van alle patiënten kon SDC compleet worden uitgevoerd. Het percentage patiënten dat complete SDC onderging nam toe in de tijd: 61,0% in de periode 2000-2004,

73,9% in de periode 2005-2008 en 82,7% in de periode 2009-2013. Prognostische factoren voor complete SDC die in de loop van de tijd veranderden, waren het aantal patiënten dat complete primaire debulkingchirurgie onderging (63,8% vs. 73,1% vs. 75,9%, respectievelijk) en het ziektevrij interval (24 vs. 31 vs. 32 maanden, respectievelijk). Hoewel 188 van de 231 (81,4%) patiënten met slechts één tumorlocatie bij pre-operatieve beeldvorming, meerdere tumorlocaties bleken te hebben tijdens SDC, kon alsnog bij 152 (80,9%) van deze patiënten complete SDC worden bereikt. Bovendien kon complete SDC worden verwezenlijkt in 108 van de 157 patiënten (68,8%) met pre-operatief aanwijzingen voor multiple tumorlocaties en in 8 van de 14 patiënten (57,2%) met pre-operatief verdenking op gedissemineerde ziekte (>10 tumorlocaties). Er waren 286 patiënten (70,1%) die 'initiële'

SDC ondergingen zonder voorafgaande chemotherapeutische behandeling en 122 patiënten (29,9%) die 'interval-SDC' ondergingen na een of meerdere kuren neo-adjuvante chemotherapie. Op het moment dat het recidief ovariumcarcinoom werd geconstateerd, hadden de patiënten die 'initiële' SDC ondergingen bij pre-operatieve beeldvorming of diagnostische operatie vaker gelokaliseerde ziekte en kleinere tumorlocaties. Tevens hadden zij een significant lagere mediane CA-125-waarde (U/ml). Ondanks deze verschillen, kon in beide groepen, bij een vergelijkbaar percentage patiënten complete SDC worden uitgevoerd, respectievelijk 73,9% en 70,5%.

Het merendeel van de 408 patiënten herstelde succesvol na SDC. Bij 82 patiënten (20,1%) was er sprake van postoperatieve morbiditeit binnen dertig dagen en 7 patiënten (1,7%) overleden binnen dertig dagen na SDC. 338 patiënten (82,8%) werden behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie in combinatie met SDC. Zie tabel 3.

Overlevingsanalyse

De mediane follow-up na SDC was 29 maanden (range 0-168 maanden). Op het moment van data-analyse waren 200 patiënten (49,0%) overleden. De mediane ziektevrije overleving was 17 maanden (95% BI, 14,7-19,3) en de mediane totale overleving was 51 maanden (95% BI, 44,8-57,2). De mediane totale overleving voor patiënten die complete SDC (N=295) en incomplete SDC ondergingen (N=110) was 57 maanden (95% BI 49,0-65,0) en 28 maanden (95% BI 20,8-35,2), log-rank test; $p < 0,001$. Zie Kaplan-Meier overlevingscurve figuur 2.

In de loop van de tijd steeg de mediane totale overleving van 47 maanden (95% BI 38.1-55.9) in de periode 2000-2004 tot 52 maanden (95% BI 42.1-61.9) in de periode 2005-2009. De overlevingscurve over de periode 2010-2013 lag boven de 50%, zodat de medi-

ane totale overleving over deze periode niet kon worden geschat. Een significant verschillende mediane totale overleving werd gevonden tussen patiënten die initiële SDC ondergingen zonder voorafgaande chemotherapeutische behandeling en patiënten die werden behandeld met interval SDC (54 maanden; 95% BI 46,7-64,3 versus 40 maanden; 95% BI 29,3-50,7; log-rank test $p=0,03$).

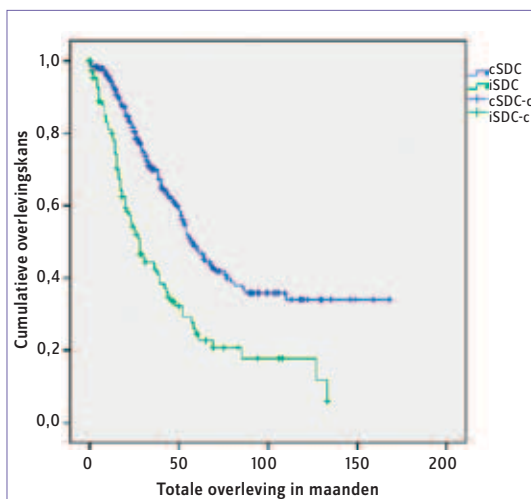
Prognostische factoren voor de totale mediane overleving

Multivariabele Cox-regressie-analyse toonde aan dat niet-sereuze histologie (HR 0,65; 95% BI 0,45-0,95), een lang ziektevrij interval (HR 0,28; 95% BI 0,16-0,47), gelokaliseerde ziekte (HR 0,76; 95% BI 0,55-1,05), en complete SDC (HR 0,46; 95% BI 0,33-0,64) prognostische factoren waren voor de overleving. Zie tabel 4.

Discussie

Het doel van deze retrospectieve cohortstudie was om de rol van chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom in Nederland te onderzoeken. Tijdens de studieperiode ondergingen 408 patiënten SDC in Nederland, terwijl in dezelfde periode naar schatting 13.000 patiënten overleden ten gevolge van de ziekte. Deze cijfers tonen aan dat waarschijnlijk een minderheid (ongeveer 5%) van alle Nederlandse patiënten met een recidief ovariumcarcinoom SDC onderging in deze periode. Vanwege het retrospectieve karakter van deze studie zullen we echter zeker patiënten hebben gemist. De groep patiënten in deze studie bleek een zeer geselecteerde groep te zijn, met gunstige prognostische factoren in relatie tot het bereiken van complete SDC en de overleving. Dit komt overeen met bevindingen in andere retrospectieve cohort studies.^{16,17} Hoewel SDC een behandeling is zonder curatieve intentie, wordt de peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit in deze studie aanvaardbaar geacht en is vergelijkbaar met percentages gerapporteerd in andere studies.^{11,12}

Volgens de resultaten van een recent gepubliceerde *Cochrane Review*, heeft de compleetheid van SDC een belangrijk effect op de totale mediane overleving.¹⁸ Cox-regressieanalyse in deze studie laat inderdaad zien dat zowel complete SDC als een lang ziektevrij interval belangrijke prognostische factoren zijn. In de loop van de tijd, nam het percentage complete SDC en de totale mediane overleving inderdaad toe in ons studie cohort. Intussen zagen we dat in de loop van de tijd twee belangrijke prognostische factoren voor complete SDC (complete primaire debulking-chirurgie en een lang progressievrij interval) vaker voorkwamen. Andere prognostische factoren voor complete SDC (FIGO-stadium, *performance* status, CA-125-waarde (U/ml), aanwezigheid ascites, aantal tumorlocaties en grootte van de tumor) bleven echter gelijk. Of deze bevinding alleen het stijgende percen-



Figuur 2. Kaplan-Meier overlevingscurve
cSDC=complete SDC cSDC-c= complete SDC gecensureerd
iSDC= interval SDC iSDC-c= incomplete SDC gecensureerd

tage complete SDC kan verklaren is twijfelachtig. Het is zeker aannemelijk dat de groeiende hoeveelheid bewijs dat patiënten zonder residuele ziekte betere overlevingskansen hebben een belangrijke rol heeft gespeeld.⁵

Hoewel bij 81,4% van alle patiënten bij wie pre-operatief aanwijzingen waren voor een mono-recidief, toch meerdere tumorlocaties werden aangetroffen tijdens chirurgie, kon complete SDC worden bereikt in 80,9% van deze patiënten. De *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) DESKTOP-I-studie, vond drie prognostische factoren voor complete SDC (goede *performance* status (ECOG 0), complete primaire debulkingchirurgie en afwezigheid van ascites (<500 ml)). Bij 79% van de patiënten bij wie deze drie factoren aanwezig waren (AGO-positieve score), kon complete SDC worden uitgevoerd.¹⁹ Voor de pre-operatieve inschatting of complete SDC mogelijk is, lijkt de rol van *imaging* in onze studie dezelfde nauwkeurigheid te hebben als de selectie van patiënten op grond van drie prognostische factoren. Deze bevinding is in overeenstemming met een andere studie die aantoont dat beeldvorming niet superieur is aan het gebruik van de AGO-score bij de juiste selectie van patiënten.²⁰

Er zijn tot op heden nog geen resultaten van gerandomiseerde studies die het nut van een diagnostische laparoscopie aantonen in het voorspellen van de uitkomst van zowel primaire als secundaire debulkingchirurgie.²¹ In onze studie werd slechts bij een kleine groep patiënten (N=38) een diagnostische operatie verricht voorafgaand aan SDC. In deze groep werd bij 92,1% van de patiënten complete SDC uitgevoerd. Mogelijk is er dus een rol weggelegd voor het uitvoeren van een diagnostische laparoscopie om nauwkeurig te voorspellen of complete SDC mogelijk is.

Hoewel in de groep patiënten die 'initiële' SDC en 'interval-SDC' ondergingen de percentages (73,4% versus 70,5%) complete SDC nagenoeg gelijk waren,

was de mediane totale overleving significant verschillend (54 maanden versus 40 maanden, respectievelijk, *log-rank-test* p=0,03). Deze bevinding kan wellicht worden verklaard door de ongunstige pre-operatieve bevindingen bij patiënten die interval-SDC ondergingen. In deze groep werden hogere pre-operatieve CA-125-waarden (U/ml) gevonden en patiënten hadden vaker grotere tumoren, intra-abdominale ziekte en ascites bij pre-operatieve beeldvorming. Dit zou kunnen betekenen dat patiënten die interval-SDC ondergingen, diegenen waren die aanvankelijk geen goede kandidaten waren voor SDC, maar zodanig goed repondeerden op pre-operatieve chemotherapie dat SDC alsnog van toegevoegde waarde leek. Door de retrospectieve aard van deze studie was het echter niet mogelijk om te bepalen of er bij een individuele patiënte sprake was van geplande of ongeplande interval-SDC. Dit heeft gezorgd voor selectiebias in deze studie. Niettemin lijken patiënten die interval SDC ondergingen nog steeds een betere overleving te hebben in vergelijking met patiënten die behandeld werden met alleen chemotherapie.⁸⁻¹⁰ Helaas, werd tot op heden in geen enkele retrospectieve cohortstudie gedetailleerd over de patiënten die interval-SDC (van 3-71% van het totale SDC-cohort) ondergingen gerapporteerd, daarom ontbreken gegevens met betrekking tot de overleving in deze specifieke groep.²²⁻³⁰

Deze cohortstudie toonde aan dat er, in overeenstemming met andere retrospectieve studies, een rol voor SDC bij het recidief ovariumcarcinoom lijkt weggelegd, zeker indien complete SDC kan worden bereikt. De rol van interval-SDC na neo-adjuvante chemotherapie staat ter discussie. In afwachting van de resultaten van de drie lopende gerandomiseerde studies (de Desktop-III-trial, de GOG-213-trial en de Nederlandse SOCceR-trial) die moeten aantonen of er daadwerkelijk een toename van de overleving is met behoud van een goed kwaliteit van leven, is het nu te vroeg om

Tabel 4: Multivariabele Cox-regressie-analyse van prognostische factoren voor de overleving, N=408

Prognostische factor		P-waarde	HR (95% BI)
FIGO-stadium	I/II vs. III/IV	-	-
Tumorgraad	1-2 vs. 3	-	-
Histologie	Niet-sereus vs. sereus	0,025*	0,65 (0,45-0,95) vs. 1
Uitkomst primaire debulkingchirurgie	Compleet vs. incompleet	-	-
Progressie vrij interval (maanden)		<0,001*	0,28 (0,16-0,47)
Leeftijd (jaren)		-	-
WHO performance status	0 vs. >0	-	-
Ascites	Absent vs. present	-	-
CA-125 (U/ml)		-	-
Aantal tumorlocaties	1 vs. >1	0,096*	0,76 (0,55-1,05)
SDC	Initiële SDC vs. interval-SDC	-	-
Uitkomst SDC	Compleet vs. incompleet	<0,001*	0,46 (0,33-0,64) vs. 1

SDC = secundaire debulkingchirurgie. HR: hazard ratio en BI: betrouwbaarheidsinterval
Leeftijd, CA-125 and progressie vrij interval werden log10 getransformeerd voor de analyse

* Significant bij multivariabele proportional hazards analyse (backward stepwise likelihood ratio) met p-waarde <0,10

SDC toe te passen als een standaardbehandeling bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom.

Referenties

1. Website Netherlands Cancer Registration.
2. Prat, J., *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2014;124:1-5.
3. Schorge, J.O., S.C. Modesitt, R.L. Coleman et al. *SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance.* Gynecol Oncol. 2010;119:7-17.
4. Bristow, R.E., R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong et al. *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis.* J Clin Oncol. 2002;20:1248-59.
5. Chang, S.J., M. Hodeib, J. Chang et al. *Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis.* Gynecol Oncol. 2013;130:493-8.
6. Gadducci, A., S. Cosio, P. Zola et al. *Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature.* Int J Gynecol Cancer. 2007;17:21-31.
7. www.oncoline.nl.
8. Pfisterer, J., I. Vergote, A. Du Bois et al. *Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer. 2005;15 Suppl 1:36-41.
9. Aghajanian, C., S.V. Blank, B.A. Goff et al. *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.* J Clin Oncol. 2012;30:2039-45.
10. *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial.* The Lancet. 2003;361:2099-106.
11. Bristow, R.E., I. Puri, D.S. Chi, *Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis.* Gynecol Oncol. 2009;112:265-74.
12. Woelber, L., S. Jung, C. Eulenburg et al. *Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer.* Eur J Surg Oncol. 2010;36:583-8.
13. Galaal, K., R. Naik, R.E. Bristow et al. *Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007822.
14. van de Laar, R., P.L. Zusterzeel, T. van Gorp et al. *Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study.* BMC Cancer. 2014;14:22.
15. Casparie, M., A.T. Tiebosch, G. Burger et al. *Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive.* Cell Oncol. 2007;29:19-24.
16. Tian, W.J., D.S. Chi, J. Sehouli et al. *A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection.* Annals of Surgical Oncology. 2012;19:597-604.
17. Zang, R.Y., P. Harter, D.S. Chi et al. *Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort.* Br J Cancer. 2011;105:890-6.
18. Al Rawahi T., R.E. Bristow, A. Bryant et al. *Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer.* Cochrane Gynaecological Cancer Group 2013.
19. Harter, P., J. Sehouli, A. Reuss et al. *Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II.* A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:289-95.
20. Laas, E., M. Luyckx, M. de Cuypere et al. *Secondary complete cytoreduction in recurrent ovarian cancer: benefit of optimal patient selection using scoring system.* Int J Gynecol Cancer. 2014;24:238-46.
21. Rutten, M.J., M.M. Leeftang, G.G. Kenter et al. *Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2014;2:CD009786.
22. Harter, P., A. Bois, M. Hahmann et al. *Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial.* Annals of Surgical Oncology. 2006;13:1702-10.
23. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman & N.M. Spirtos, *The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma.* Cancer. 2000;88:144-53.
24. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman & H.J. Wang, *Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study.* Cancer. 1995;76:1606-14.
25. Munkarah, A., C. Levenback, J.K. Wolf et al. *Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol. 2001;81:237-41.
26. Zang, R.Y., Z.T. Li, J. Tang et al. *Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? Cancer.* 2004;100:1152-61.
27. Zang, R.Y., Z.T. Li, Z.Y. Zhang et al. *Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study.* Int J Gynecol Cancer. 2003;13:419-27.
28. Zang, R.Y., Z.Y. Zhang, Z.T. Li et al. *Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer.* J Surg Oncol. 2000;75:24-30.
29. Gronlund, B., L. Lundvall, I.J. Christensen et al. *Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum.* Eur J Surg Oncol. 2005;31:67-73.
30. Onda, T., H. Yoshikawa, T. Yasugi et al. *Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection.* Br J Cancer. 2005;92:1026-32.

Samenvatting

Doel De toepassing van chirurgie bij het eerste recidief ovariumcarcinoom is tot op heden controversieel. Het doel van deze cohortstudie was om de rol van secundaire debulkingschirurgie (SDC) in Nederland in kaart te brengen.

Methode Gegevens van 408 patiënten die tussen 2000-2013 SDC ondergingen werden retrospectief verzameld in 38 Nederlandse ziekenhuizen. De mediane overleving na complete en incomplete SDC werd geschat door gebruik van Kaplan-Meiercurves. Prognostische factoren voor de overleving werden onderzocht met behulp van Cox-regressieanalyse.

Resultaten De mediane overleving na SDC was 51 maanden (95% BI, 44,8-57,2). Complete SDC werd bereikt in 295 (72,3%) patiënten. De mediane overleving in deze groep was 57 maanden (95% CI 49,0-65,0). In de groep patiënten die incomplete SDC ondergingen was de overleving 28 maanden (95% CI 20,8-35,2) (log-rank test; $p < 0.001$). Niet-sereuze histologie (HR 0,65; 95% BI 0,45-0,95), een lang progressievrij interval (HR 0,28; 95% CI 0.16-0.0.47), gelokaliseerde ziekte (HR 0,76; 95% BI 0,55-1,05), en complete SDC (HR 0,46; 95% CI 0,33-0,64) waren prognostische factoren voor een langere overleving.

Conclusie Deze studie toont aan dat er een rol voor secundaire debulkingchirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom is weggelegd, met name wanneer complete chirurgie kan worden bereikt. Echter, in afwachting van de resultaten van drie lopende gerandomiseerde studies kan SDC op dit moment nog niet als standaardbehandeling worden toegepast.

Trefwoorden

recidief, ovariumcarcinoom, secundaire debulkingchirurgie

Summary

Objective The value of secondary cytoreductive surgery (SCS) in patients with recurrent epithelial ovarian cancer is controversial. The aim of this population based study was to investigate the role of SCS in the Netherlands.

Methods Data of 408 patients who underwent SCS between 2000-2013 were retrospectively collected from 38 Dutch hospitals. Survival after complete and incomplete SCS was estimated by Kaplan-Meier curves. Factors associated to overall survival (OS) were explored with Cox regression.

Results Median OS after SCS was 51 months (95%

CI, 44.8-57.2). Complete SCS was achieved in 295 (72.3%) patients, with an OS of 57 months (95% CI 49.0-65.0) compared to 28 months (95% CI 20.8-35.2) in patients with incomplete SCS (log-rank test; $p < 0.001$). Non-serous histology (HR 0.65; 95% CI 0.45-0.95), a long progression free interval (HR 0.28; 95% CI 0.16-0.0.47), localized recurrent disease (HR 0.76; 95% CI 0.55-1.05), and complete SCS (HR 0.46; 95% CI 0.33-0.64) were prognostic factors for survival.

Conclusion This population based retrospective study showed that there might be a role for SCS in recurrent epithelial ovarian cancer especially when complete SCS can be accomplished. However, before adopting SCS as a standard treatment modality for recurrent epithelial ovarian cancer, results of three ongoing prospectively randomized trials are needed.

Keywords

recurrent, ovarian cancer, secondary cytoreductive surgery

Contact

drs. Rafli van de Laar

afdeling Obstetrie en Gynaecologie, UMC Maastricht
P. Debyelaan 25, 6229 HA, Maastricht

e raflivandelaar@hotmail.com

t 06 3985 8645

Belangenverstrengeling

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

Subsidies

Voor deze studie werden geen subsidies of andere gelden ontvangen.

Dankwoord

Met dank aan alle gynaecologisch oncologen en gynaecologen met aandachtsgebied gynaecologische oncologie die hun medewerking hebben verleend aan deze studie.

Risicofactoren bij hemorragie postpartum

drs. S. Samuels ANIOS gynaecologie (thans arts-onderzoeker Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis)

dr. K.E. Boers gynaecoloog

Beiden Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

Hemorragie postpartum (HPP) is een belangrijke oorzaak van maternale morbiditeit en mortaliteit.¹ Minstens vijf procent van alle bevallingen wordt gecompliceerd door HPP.² Daarbij is de incidentie van HPP in westerse landen de laatste jaren toegenomen, de oorzaak hiervan is grotendeels nog onverklaard.³⁻⁶ Wij constateerden in het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag een hogere incidentie dan het landelijk gemiddelde. Hierop hebben we besloten de oorzaak van deze hogere incidentie in kaart te brengen. Deze hogere incidentie kan verklaard worden door de oudere patiëntenpopulatie en het hogere aantal sectio caesarea in het Bronovo Ziekenhuis.

Definitie

HPP is gedefinieerd als bloedverlies ≥ 1000 ml binnen 24 uur na de bevalling. Ernstige HPP is gedefinieerd als transfusie van ≥ 4 eenheden bloed.

Inleiding

Hemorragie postpartum (HPP) is een bekende obstetrische complicatie. De belangrijkste oorzaken voor HPP zijn uterusatonie, een vastzittende placenta of placentarest en abnormale placentatie.⁷⁻¹¹

Andere risicofactoren geassocieerd met HPP zijn hogere maternale leeftijd, grote multipara, nullipara, letsel van het baringskanaal, maternale obesitas, etniciteit, preeclampsie, meerling zwangerschap, HPP in de voorgeschiedenis, sectio caesarea, inductie van de baring en verlengde uitdrijvingsfase en nageboortetijdperk.^{2,7,11-20}

Het doel van deze studie was het identificeren van de risicofactoren voor HPP en daarmee mogelijk de hoge incidentie van HPP in onze patiëntenpopulatie te verklaren, in het licht van de toenemende incidentie wereldwijd.

Methoden

In deze case-controlstudie selecteerden we alle vrouwen met een HPP die in het Bronovo Ziekenhuis in

de periode van juni 2010 tot juni 2012 bevielen van een levend kind na 28 weken amenorroeduur. Voor elke vrouw met een HPP (case) selecteerden we twee vrouwen (controles) die bevielen zonder HPP opvolgend op de HPP case. Deze controles werden verder niet van tevoren gematcht.

We hebben op basis van de literatuur de volgende risicofactoren bestudeerd: maternale leeftijd, pariteit, etniciteit (kaukasisch, mediterranean, negroïde, Aziatisch, hindoe), Body Mass Index (BMI), pre-eclampsie, HPP in voorgeschiedenis, manuele placentaverwijdering (MPV) in voorgeschiedenis, meerling zwangerschap, amenorroeduur (AD), inleiding van de bevalling, duur van gebroken vliezen, duur van uitdrijvingsfase, duur van nageboorte tijdperk, manier van bevalling, ruptuur/episiotomie, MPV en geboortegewicht. Continue variabelen werden, nadat ze geïdentificeerd werden als risicofactor, ingedeeld in categorieën op basis van vaak gebruikte afkapwaarden in de literatuur.

De statistische vergelijkingen zijn uitgevoerd met SPP 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) door middel van de Chi-kwadraattoets, de univariate en multivariate logistische regressie analyse. Een p-waarde $< 0,05$ werd als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

In totaal bevielen 3802 vrouwen na 28 weken amenorroeduur in de periode van juni 2010 tot juni 2012. 451 vrouwen (11,9%) hadden een HPP, van wie 134 vrouwen (29,7%) een bloedtransfusie kregen. Verder werd bij 31 vrouwen (6,9%) uterustamponade uitgevoerd middels een bakriballon, 19 vrouwen (4,2%) werden gehecht op de operatiekamer, 15 vrouwen (3,3%) ondergingen een embolisatie (twee hiervan ondergingen daarna alsnog een uterusextirpatie) en in totaal 3 vrouwen (0,7%) ondergingen een uterusextirpatie (data niet getoond). Van de 451 vrouwen met een HPP hadden er 44 (9,8%) een ernstige HPP. Er waren geen sterfgevallen in onze studiepopulatie.

Tabel 1. Risicofactoren geassocieerd met HPP

Risico indicator	OR	Gecorrigeerd risico voor HPP# (95% CI)
Leeftijd, jaren		
<25	0.7	(0.3-1.3)
25-29	1.2	(0.8-1.8)
30-34	1.0	referentie
35-39	1.2	(0.8-1.6)
≥40	1.7	(1.1- 2.6)*
Meerling zwangerschap		
Nee	1.0	referentie
Ja	4.5	(2.1-10.0)***
Nageboorte, minuten		
<30	1.0	referentie
30-59	3.1	(1.7-5.8)***
≥60	12.9	(5.4-30.7)***
Manier van bevalling		
Spontaan	1.0	referentie
Vaginale kunstverlossing	1.3	(0.9-1.9)
Electieve sectio	5.9	(3.3-10.5)***
Spoed sectio	7.3	(4.1-13.1)***
Ruptuur/episiotomie		
Geen letsel	1.0	referentie
Episiotomie	3.2	(1.8-5.6)***
1e en 2e graad	1.4	(0.8-2.5)
3e en 4e graad	5.4	(1.5-19.3)*
MPV		
Nee	1.0	referentie
Ja	13.4	(4.2-43.3)***
Geboortegewicht, gram		
≤1999	0.2	(0.1-1.2)
2000-2999	0.8	(0.5-1.1)
3000-3999	1.0	referentie
≥4000	2.3	(1.6-3.3)***

Gecorrigeerd voor pariteit, leeftijd, multipel zwangerschap, nageboorte, manier van bevalling, ruptuur/episiotomie, MPV en geboortegewicht.

HPP = hemorragia postpartum; MPV = manuele placentaverwijdering
* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Alle eerder genoemde risicofactoren werden bestudeerd. Etniciteit, BMI, pre-eclampsie, AD, inleiding van de bevalling, duur van gebroken vliezen en een langdurige uitdrijvingsfase bleken niet geassocieerd met HPP in onze studiepopulatie.

De volgende risicofactoren werden met behulp van een univariate logistische regressie geïdentificeerd: leeftijd ≥40 jaar (OR 1,6, 95% CI 1,1-2,3), nullipariteit (OR 1,3, 95% CI 1,0-1,6), HPP in de voorgeschiedenis (OR 2,5, 95% CI 1,5-4,2), MPV in de voorgeschiedenis (OR 2,5, 95% CI 1,2-5,3), meerling zwangerschap (OR 4,5, 95% CI 2,3-9,1), vaginale kunstverlossing (OR 1,6, 95% CI 1,1-2,1), electieve en spoed sectio (OR 2,0, 95% CI 1,4-2,8 en OR 2,6, 95% CI 1,9-3,7, respectievelijk), een langdurig nageboortetijdperk (≥30 minuten; OR 6,6, 95% CI 4,4-9,7), een MPV in de huidige graviditeit (OR 37,1, 95% CI 13,4-102,7) en een geboortegewicht

≥4000 gram (OR 2,1, 95% CI 1,5-2,9). Een eerste- of tweedegraadsperineumruptuur leek te beschermen tegen een HPP (OR 0,5, 95% CI 0,4-0,7).

Tabel 1 laat het risico op HPP zien na corrigeren voor mogelijk *confounding* factoren. Het hoogste onafhankelijke risico op HPP was een MPV (OR 13,4; 95% CI 4,2-43,3), gevolgd door een nageboortetijdperk ≥60 minuten (OR 12,9; 95% CI 5,4-30,7) en een spoed sectio caesarea (OR 7,3; 95% CI 4,1-13,1). De andere significante onafhankelijke risicofactoren waren: een electieve sectio caesarea, 3e/4e graads perineum ruptuur, meerling zwangerschap, een episiotomie, een nageboortetijdperk van 30-59 minuten, geboortegewicht ≥4000 gram en leeftijd ≥40 jaar.

De grootste risicofactoren bij een HPP, namelijk een MPV en een langdurig nageboortetijdperk, werden in detail bestudeerd. In 30-59 minuten na de geboorte van het kind, werden slechts 50 (3,9%) van de placenta's spontaan geboren en na 60 minuten werden er nog maar 25 (1,9%) placenta's spontaan geboren. Bijna alle vrouwen (88,4%) hadden een HPP als de placenta niet spontaan, binnen 60 minuten na geboorte van het kind werd geboren. Van deze vrouwen had 64,6% meer dan 1500cc bloedverlies en 11,5% had een ernstige HPP (data niet getoond).

De leeftijd van patiënten in onze populatie (aandeel vrouwen ouder dan 40 jaar) verschilde significant met die van de Nederlandse populatie in 2012²¹ (10,4% vs. 3,4%, p<0,001). Verder was er een significant verschil in het aantal sectio caesarea in onze studie vergeleken met het aantal sectio's in Nederland in 2012 (28,9% vs. 16,3%²¹, p<0,001).

Beschouwing

De incidentie van HPP in onze populatie was 11,9%. MPV was de grootste risicofactor voor HPP na correctie voor mogelijk *confounding* factoren, gevolgd door een langdurig nageboortetijdperk (≥60 minuten) en een spoed sectio caesarea. Andere significante risicofactoren waren een electieve sectio caesarea, derde en vierdegraadsperineumruptuur, meerlingzwangerschap, episiotomie, nageboortetijdperk van 30-59 minuten, geboortegewicht ≥4000 gram en leeftijd ≥40 jaar.

Leeftijd ≥40 jaar en een sectio waren, zoals eerder genoemd, beide onafhankelijke risicofactoren. Het aantal oudere vrouwen en het percentage sectio caesarea in onze studiepopulatie waren hoger vergeleken met de Nederlandse populatie.²² Wij denken dat deze factoren de hoge incidentie van HPP in ons ziekenhuis zouden kunnen verklaren. In de Nederlandse populatie was de incidentie van HPP 6,2% in 2012. Hierbij moet wel vermeld worden dat dit de bevallingen in zowel de eerste als tweede lijn zijn.

Door de grootte van onze database konden we voor veel risicofactoren voor HPP corrigeren, waardoor we de onafhankelijke risicofactoren goed in kaart kon-

den brengen. De beperkingen van ons onderzoek liggen deels in het feit dat het een *case-control*-studie betreft; deze studies zijn onderhevig aan bias en de selectie van controles kan lastig zijn.²³ Onze controles werden niet gematcht voor andere factoren dan de periode waarin en in welk ziekenhuis zij bevielen. Het is bekend dat er een discrepantie bestaat tussen schattingen van het bloedverlies en het daadwerkelijke bloedverlies durante partu.²⁴⁻²⁷ In onze populatie zijn beide methodes gebruikt, wat geleid zou kunnen hebben tot onderschatting of juist overschatting van het aantal vrouwen met HPP. Het feit dat een deel van de vrouwen werd overgenomen van de eerste lijn vanuit huis of tijdens een poliklinische partus heeft mogelijk gezorgd voor vertraging in de start van een behandeling en invloed gehad op de hoeveelheid bloedverlies. Als we onze bevindingen vergelijken met andere studies, zien we een vergelijkbaar verhoogd risico bij oudere vrouwen (≥ 40 jaar), meerlingzwangerschappen, langdurig nageboortetijdperk, sectio caesarea, episiotomie, MPV en geboortegewicht ≥ 4000 gram.^{2,7,8,15,17,19,20,28-30} In tegenstelling tot andere studies^{13,16,20} was obesitas niet geassocieerd met een hoger risico op HPP. Evenmin waren een langdurige uitdrijvingsfase,^{18,31,32} bijstimulatie met oxytocine,^{28,33} of preeclampsie geassocieerd met HPP.^{14,15,18,33} De laatste jaren is er een toename in het aantal ingeleide bevallingen.³⁴ Meerdere studies toonden een significant verhoogd risico op HPP na inductie van de baring.^{2,20,33} In onze studie was er slechts een trend ($p = 0,07$) te zien.

In onze kliniek wordt, in overeenstemming met de NVOG-richtlijnen, het nageboortetijdperk actief geleid. Normaliter werd in onze kliniek bij retentio placentae gewacht met het uitvoeren van een MPV tot een uur na de geboorte van het kind, mits het bloedverlies beperkt was. Het is een feit dat slechts een klein percentage van de placenta's nog spontaan geboren wordt na 30 minuten. Aangezien het risico van HPP dan duidelijk verhoogd is, is het rationeel om eerder te besluiten een MPV te verrichten, dit is in overeenstemming met de MOM-studie.³⁵ Sinds de resultaten van deze studie hebben wij verschillende maatregelen genomen om HPP te voorkomen. Zo wordt er in onze kliniek nu eerder overgegaan tot een MPV en geven wij patiënten na een sectio caesarea, na bevallingen van kinderen met een hoog geboortegewicht, oudere vrouwen en patiënten met meerlingen laagdrempelig een infuus met syntocinon 10 eenheden in NaCl in circa 2,5 uur. De incidentie HPP in 2013 bedroeg in onze kliniek 8%. Ten opzichte van het landelijk gemiddelde in de tweede lijn in hetzelfde jaar (7%) doet onze kliniek niet meer onder, wellicht mede door dit onderzoek.

Conclusie

Een retentio placentae en een langdurig nageboortetijdperk zijn beide sterk geassocieerd met HPP. Wij

raden dan ook aan om een MPV, ook in de afwezigheid van ruim bloedverlies, binnen zestig minuten uit te voeren. Door rekening te houden met de individuele risicofactoren kan er geanticipeerd worden op HPP en kunnen er maatregelen genomen worden om het bloedverlies te beperken.

Literatuurlijst

1. Khan, K.S., D. Wojdyla D, L. Say et al. *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet 2006;367(9516):1066-74.
2. Magann, E.F., S. Evans, M. Hutchinson M, et al. *Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors*. South Med J 2005;98(4):419-22.
3. Cameron, C.A., C.L. Roberts, E.C. Olive et al. *Trends in postpartum haemorrhage*. Aust N Z J Public Health 2006;30(2):151-6.
4. Knight, M., W.M. Callaghan, C. Berg, et al. *Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group*. BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:55.
5. Lutomski, J.E., B.M. Byrne, D. Devane et al. *Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study*. BJOG 2012;119(3):306-14.
6. Mehrabadi, A., J. Hutcheon, L. Lee et al. *Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study*. BJOG 2013;120(7):853-62.
7. Al-Zirqi, I., S. Vangen, L. Forsen et al. *Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage*. BJOG 2008;115(10):1265-72.
8. Bais, J.M., M. Eskes, M. Pel et al. *Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women*. A Dutch population-based cohort study on standard ($>or = 500$ ml) and severe ($>or = 1000$ ml) postpartum haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;115(2):166-72.
9. Ford, J.B., A.W. Shand & C.L. Roberts, *Characteristics, causes and treatment of postpartum haemorrhage in first and second pregnancies*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2013;53(1):90-3.
10. Gayat, E., M. Resche-Rigon & O. Morel, *Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study*. Intensive Care Med 2011; 37(11): 1816-25.
11. Oyelese, Y. & C.V. Ananth, *Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes*. Clin Obstet Gynecol 2010; 53(1): 147-56.
12. Bateman, B.T., M.F. Berman, L.E. Riley, et al. *The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries*. Anesth Analg 2010; 110(5): 1368-73.
13. Blomberg, M., *Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage*. Obstet Gynecol 2011; 118(3): 561-8.
14. Eskild, A. & L.J. Vatten, *Abnormal bleeding associated with preeclampsia: a population study of 315,085 pregnancies*. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88(2): 154-8.
15. Fong, A., J. Leake, D. Pan et al. *Demographic, institutional and obstetrical risk factors for postpartum haemorrhage mortality*. J Obstet Gynaecol 2010; 30(5): 470-5.
16. Fyfe, E.M., J.M. Thompson, N.H. Anderson et al. *Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study*. BMC Pregnancy Childbirth 2012; 12: 112.
17. Malabarey, O., B. Almog, R. Brown et al. *Postpartum*

- hemorrhage in low risk population. *J Perinat Med* 2011;39(5):495-8.
18. Shaheen, B. & L. Hassan, *Postpartum haemorrhage: a preventable cause of maternal mortality.* *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(10):607-10.
 19. Shechter, Y., A. Levy, A. Wiznitzer et al. *Obstetric complications in grand and great grand multiparous women.* *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(10): 1211-7.
 20. Stones, R.W., C.M. Paterson & N.J. Saunders, *Risk factors for major obstetric haemorrhage.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48(1): 15-8.
 21. *Stichting Perinatale Registratie Nederland.* Perinatale Zorg in Nederland 2012. 2012. http://www.perinatreg.nl/uploads/150/150/Jaarboek_Zorg_in_Nederland_2012_Tabellen_13032014.pdf (accessed 19-06-2014 2014).
 22. Zwart, J.J., J.M. Richters, F. Ory et al. *Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies.* *BJOG* 2008; 115(7): 842-50.
 23. Lewallen, S. & P. Courtright, *Epidemiology in practice: case-control studies.* *Comm. Eye Health* 1998;11(28):57-8.
 24. Bose, P., F. Regan & S. Paterson-Brown, *Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions.* *BJOG* 2006;113(8):919-24.
 25. Larsson, C., S. Saltvedt, I. Wiklund, et al. *Estimation of blood loss after cesarean section and vaginal delivery has low validity with a tendency to exaggeration.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(12): 1448-52.
 26. Prasertcharoensuk, W., U. Swadpanich & P. Lumbiganon, *Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor.* *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(1): 69-70.
 27. Schorn, M.N., *Measurement of blood loss: review of the literature.* *J Midwifery Womens Health* 2010; 55(1): 20-7.
 28. Combs, C.A., E.L. Murphy & Jr. R.K. Laros, *Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth.* *Obstet Gynecol* 1991; 77(1): 69-76.
 29. Magann, E.F., S. Evans, S.P. Chauhan et al. *The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage.* *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 290-3.
 30. Ohkuchi, A., T. Onagawa, R. Usui et al. *Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases.* *J Perinat Med* 2003; 31(3): 209-15.
 31. Le Ray, C., W. Fraser, P. Rozenberg et al. *Duration of passive and active phases of the second stage of labour and risk of severe postpartum haemorrhage in low-risk nulliparous women.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2): 167-72.
 32. Selo-Ojeme, D.O. & F.E. Okonofua, *Risk factors for primary postpartum haemorrhage. A case control study.* *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259(4): 179-87.
 33. Sheiner, E., L. Sarid, A. Levy et al. *Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study.* *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(3): 149-54.
 34. Martin, J.A., B.E. Hamilton, S.J. Ventura et al. *Births: final data for 2009.* *Natl Vital Stat Rep* 2011; 60(1): 1-70.
 35. van Stralen, G., M. Veenhof, C. Holleboom et al. *No reduction of manual removal after misoprostol for retained placenta: a double-blind, randomized trial.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(4): 398-403.

Samenvatting

Hemorragie postpartum (HPP) blijft een klinisch relevant probleem, zeker gezien de stijgende incidentie in Westerse landen. Het doel van deze studie was de risicofactoren voor HPP te identificeren en de reden van de hoge incidentie van HPP in onze populatie te bepalen. We hebben een retrospectief *case-control*-onderzoek uitgevoerd, waarbij we alle vrouwen hebben geïnccludeerd met een HPP die bevielen in de periode van juni 2010 tot juni 2012 in het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag. Voor elke HPP-casus werden twee vrouwen geselecteerd die geen HPP hadden. De vrouwen waren significant ouder dan het gemiddelde van de Nederlandse populatie en er werd tevens vaker een sectio caesarea verricht. Deze factoren zouden het hogere incidentiepercentage kunnen verklaren.

Een retentio placentae en een verlengd nageboortetijdperk waren sterk geassocieerd met HPP. Daarom adviseren wij om een manuele placentaverwijdering, ook in afwezigheid van ruim bloedverlies, binnen 60 minuten uit te voeren.

Trefwoorden

hemorragie postpartum, manuele placentaverwijdering, nageboortetijdperk

Summary

postpartum haemorrhage (PPH) remains a clinical relevant problem, especially with the increasing

incidence in developed countries. The aim of this study was to identify the risk factors for PPH and determine the cause of the high incidence of PPH in our patient population. We therefore conducted a case-control study and included all women with a PPH who gave birth from June 2010 till June 2012 in the Bronovo Hospital in The Hague. We enrolled two women for each PPH case. The women were significantly older compared to the Dutch population and the rate of caesareans were also higher in our population. These factors could explain the higher incidence of PPH.

Retained placenta and prolonged third stage of labour are strongly associated with PPH. We would recommend performing manual removal of the placenta, even in the absence of excessive bleeding, within 60 minutes.

Keywords

postpartum haemorrhage, manual placenta removal, third phase

Contact

dr. K.E. Boers
e kboers@bronovo.nl

Belangenverstrengeling

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

Een bijzondere presentatie bij een tweeling: hymen imperforatus

M. Rijsbergen MSc ANIOS obstetrie en gynaecologie, HagaZiekenhuis, Den Haag

M.A. Oomen MSc ANIOS kindergeneeskunde, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

dr. W. Kolkman gynaecoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

Hymen imperforatus kan zich typisch presenteren met cyclische buikpijn en primaire amenorroe. Wij beschrijven een meisje van 13 jaar met een atypische presentatie van een hymen imperforatus. Zij presenteerde zich met een acute buik op basis van een retentieblaas, veroorzaakt door een haematocolpos. Op verzoek van haar moeder werd de tweelingzus ook onderzocht in verband met het uitblijven van de menarche. Zij blijkt eveneens een hymen imperforatus te hebben. De aandoening komt het meest geïsoleerd voor, maar kan ook familiair zijn.

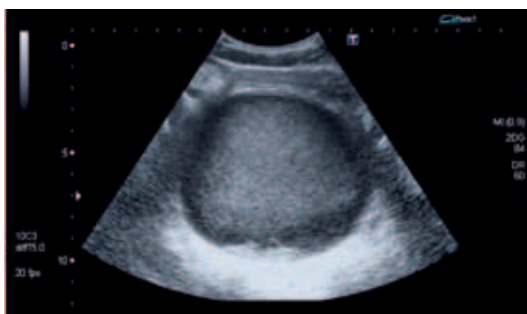
Casus 1

Een 13-jarig meisje met in de voorgeschiedenis coeliakie en obstipatieklachten meldde zich op de kinderspoedeisende hulp in verband met heftige buikpijn. De buikpijn was sinds een maand wisselend aanwezig en nam in progressieve mate toe. De klachten volgden geen cyclisch patroon. Sinds enkele dagen had zij pijnklachten bij mictie en verliep het urineren moeizamer. Bij presentatie had zij die dag nog geen mictie gehad en had zij hevige buikpijn. Zij had dagelijks ontlasting, geen obstipatie klachten of diarree. Zij had nog geen menses en geen seksuele contacten. Bij lichamelijk onderzoek werd een zeer onrustig en pijnlijk meisje met een slank postuur gezien. Over hart en longen geen afwijkingen. Bij abdominaal onderzoek een gespannen buik, normale peri-

staltiek, percutoirdemping van de blaasregio en een weerstand tot voorbij navelhoogte palpabel. Bij genitaal onderzoek werd een Tanner stadium-M3P3 vastgesteld. Met behulp van een *bladderscan* bleek een blaasretentie, waarna patiënte gecatheteriseerd werd en anderhalve liter heldere urine afliep. Na catheterisatie bleef de *bladderscan* een residu van één liter aangeven. Urine *screening* toonde geen afwijkingen en in het laboratoriumonderzoek een normale nierfunctie. Een echo abdomen liet het beeld van een haematocolpos zien (afbeelding 1). Bij gynaecologisch onderzoek werd een hymen imperforatus vastgesteld, niet opbollend of blauwdoorschemerend. De hymen imperforatus werd operatief geopend waarbij 500cc oud bloed afliep. Postoperatief had patiënte een normaal mictiepatroon en zij kon dezelfde dag in goede conditie het ziekenhuis verlaten. Bij poliklinische controle komt ter sprake dat patiënte een eeneiige tweelingzus heeft, die ook nog geen menses heeft gehad.

Casus 2

De tweelingzus van casus 1 is bekend met coeliakie en ADHD waarvoor zij tweemaal daags 15 mg methylfenidaat gebruikt. Zij had geen buikpijnklachten en een normaal defaecatie- en mictiepatroon. Zij had nog geen menses en was virgo. Bij abdominaal echoscopisch onderzoek werd een haematocolpos gezien met een doorsnede van 8,5 centimeter (afbeel-



Afbeelding 1. Haematocolpos casus 1



Afbeelding 2. Haematocolpos casus 2.

ding 2). Het hymen werd operatief geopend, waarbij 400 cc oud bloed afliep.

Hymenontwikkeling

Het hymen is de circulaire weefselplooi van de vaginawand op de plaats waar zich tijdens de embryologische ontwikkeling de overgang bevond van sinus urogenitalis naar de gefuseerde buizen van Müller. Het hymen bestaat uit elastisch en collageen bindweefsel en is bedekt door epitheel.¹ Het centrale gedeelte van de hymenaal membraan verdwijnt tijdens de normale embryologische ontwikkeling middels apoptose vroeg voor de geboorte, resulterend in de hymenale opening van de vagina. Het exacte tijdstip en mechanisme van afbreking van de hymenaal membraan zijn onbekend. Het is wel bekend dat het hymen zich blijft ontwikkelen tot het derde levensjaar, waarbij de opening steeds groter wordt.² Indien de embryologische ontwikkeling van het hymen niet normaal verloopt, kunnen er verschillende afwijkingen van het hymen ontstaan. Subtotale hymenale oclusies zoals het hymen septus en hymen microperforatus of de totale oclusie, te weten hymen imperforatus. Hymenale septa komen vaker voor bij Kaukasische meisjes en zijn vertikaal georiënteerd (van voor naar achter).³

Hymen imperforatus

De prevalentie van hymen imperforatus is 0,05-0,1% van alle pasgeboren meisjes.⁴ Hymen imperforatus kan een chronische, danwel een acute presentatie hebben. Bij chronische presentatie zijn er typische cyclische buikpijnklachten met het uitblijven van de menarche, indicatief voor cryptomenorroe waardoor bij een hymen imperforatus geleidelijk een haematocolpos ontstaat. Bij de acute presentatie wordt een acute buik vastgesteld, veroorzaakt door een peritoneale prikkeling door retrograde menstruatie, haematometra, haematocolpos of haematometrocolpos. Door het hymen imperforatus ontstaat een haematocolpos, een met oud menstratiebloed gevulde en uitgezette vagina, die een mechanische obstructie vormt. Hierdoor ontstaat compressie van de urethra met infravesicale obstructie met retentieblaas en ook kan er bemoeilijkte darmassage optreden met obstipatie tot gevolg. De hoofdklacht kan naast buikpijn ook obstructieve mictie zijn met een retentieblaas. Recidiverende urineweginfecties wordt vaker beschreven bij de subtotale hymenale oclusie. Patiënten met een hymen imperforatus kunnen ook de begeleidende symptomen hebben van een hormonale cyclus, zoals gevoelige mammae, ovulatiepijn en buikpijn, dit wordt molimina menstrualis genoemd. Vaak is een hymen imperforatus bij lichamelijk onderzoek zichtbaar als een opbollend blauw membraan. Behandeling van hymen imperforatus is chirurgie (hymenectomie), waarbij het hymen operatief wordt geopend. Hymen imperforatus is meestal

een geïsoleerde aandoening.⁵ In de literatuur zijn echter ook casus beschreven waarbij anogenitale, nier- of urinewegmalformaties zijn gevonden. Dit zijn een anus imperforatus, bifide clitoris, vasculaire afwijkingen, hypoplastische nier met ectopische ureter, duplicatie van de ureter, urethrale membraan, en polydactylie.^{5,6}

Prenataal kan bij een hymen imperforatus door middel van obstetrische echografie een hydrocolpos bij de foetus geconstateerd worden. Bij de foetus wordt cervicale en vaginale fluor geproduceerd ten gevolge van maternale oestrogenen.⁶

Familiair voorkomen

Er worden een aantal casus beschreven met familiair voorkomen van hymen imperforatus. De eerste casus met familiair voorkomen van hymen imperforatus werd beschreven in 1930, waarbij drie zussen waren betrokken.⁷ De twee oudsten hadden klachten van amenorroe en cyclische buikpijn; het jongere zusje was (nog) asymptomatisch bij presentatie. De eerste beschreven gemellicasus met hymen imperforatus komt uit 2000 waarbij een meisje, haar moeder en de monozygote tweelingzus van haar moeder zijn aangedaan.⁸ In 2014 werd een dizygote tweeling beschreven die beiden een afwijkend hymen hadden. De vorm was echter verschillend, namelijk een hymen microperforatus en een hymen septus.⁴

Het optreden van hymenale afwijkingen in opeenvolgende generaties en in tweelingen lijkt te wijzen op een genetische oorzaak. De mechanismen die betrokken zijn bij de genetische regulatie van de ontwikkeling van de geslachtsorganen zijn nog niet geheel duidelijk. Nog minder is bekend over het overervingpatroon van de verschillende hymenale afwijkingen. Het optreden van hymen imperforatus in twee opeenvolgende generaties lijkt te passen bij een dominante overerving. In andere casussen, waarbij niet alle dochters zijn aangedaan, valt een recessieve overerving echter niet uit te sluiten.⁴

Een duidelijke conclusie over het overervingpatroon is op basis van dit aantal casus niet te stellen. Wellicht dat polygene overerving of exogene invloeden betrokken zijn bij de formatie van het hymen. Ongeacht het overervingpatroon moet bij een presentatie van een hymen imperforatus altijd gedacht worden aan het familiaire voorkomen.

Conclusie

Hymen imperforatus kan zich specifiek presenteren zoals in onze casus (met een retentieblaas). De aandoening komt het meest frequent geïsoleerd voor, maar kan ook familiair zijn. Bij gemelli is het belangrijk om altijd te informeren naar de cyclus van de andere gemel. Derhalve adviseren wij de premenstruele zussen van een aangedaan meisje screening middels abdominale echografie aan te bieden om de gevolgen van afvloed obstructie te voorkomen.

Literatuur

1. Edgardh, K. & K. Ormstad, *The adolescent hymen*. 2002. *J Reprod med* 47:710-714
2. Berenson, A., A. Heger & S. Andrews, *Appearance of the hymen in newborns*. 1991. *Pediatrics* 87:458-465
3. Berkowitz, C.D. & S.L. Elvik, *Septate hymen: variations and pitfalls in diagnosis*. 2002. *Adolesc Pediatr Gynaecol* a:194-197
4. Watrowski, R., C. Jäger, M. Gerber et al. *Hymenal anomalies in twins-review of the literature and case report*. 2014. *Eur J Pediatr*. 2014 Nov;173(11):1407-12
5. Usta, I.M., J.T. Awwad, J.A. Usta et al. *Imperforate hymen: report of an unusual familial occurrence*. 1993. *Obstet Gynecol* 82:655-656
6. Yildirim, G., K. Gundorduk & H. Aslan, 2008. *Prenatal diagnosis of imperforate hymen with hydrometrocolpos*. *Arch Gynaecol Obstet*. 278: 5; 483-485
7. Mc Ilroy & Ward, *Three cases of imperforate hymen occurring in one family*. 1930. *Proc R Soc Med* 23:633-634
8. Stelling, J.R., M.R. Gray, A.J. Davis et al. *Dominant transmission of imperforate hymen*. 2000. *Fertil Steril* 74:1241-1244

Samenvatting

Wij beschrijven een casus van een 13-jarig meisje dat zich presenteerde op de kinderspoedeisende-hulp met klachten van heftige buikpijn en dysurie. Bij lichamelijk onderzoek was de buik bol en gespannen en was een weerstand tot voorbij navelhoogte palpabel. Ondanks catheterisatie waarbij ruim anderhalve liter heldere urine afliep werd een persisterende vochtcollectie op de *bladderscan* gezien. Echo abdomen liet echter een haematocolpos zien op basis van een hymen imperforatus. Bij onderzoek bleek haar tweelingzus ook een, weliswaar asymptomatische, hymen imperforatus te hebben. De aandoening komt het meest geïsoleerd voor, maar kan ook familiair zijn.

Trefwoorden

hymen imperforatus, haematocolpos, tweeling, familiair

Summary

We describe a case of a 13-year-old girl who presented at the emergency department with complaints of severe abdominal pain and dysuria. On examination, her abdomen was tender and a resistance was palpable beyond the belly button. Despite catheterization of 1.5 liters of clear urine the bladder scan showed a persistent fluid collection. Abdominal ultrasound showed a haematocolpos based on an imperforate hymen. Research showed her twin sister also had an imperforate hymen, however without symptoms. This condition is mostly isolated, however can also be familiar.

Keywords

imperforate hymen, haematocolpos, twin, familial

Contact

dr. W. Kolkman *gynaecoloog, HagaZiekenhuis*
e w.kolkman@Hagaziekenhuis.nl

Belangenverstrengeling

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

Bij een radicale uterusextirpatie voor een cervixcarcinoom

Chyleuze ascites na een pelviene lymfadenectomie

drs. M.M. van de Meent (destijds) co-assistente, LUMC, Leiden

dr. J.J. Beltman gynaecoloog, fellow gynaecologische oncologie, LUMC, Leiden

Chyleuze ascites is een zeldzaam ziektebeeld wat (gynaecologische) chirurgische operaties kan compliceren, met name na het uitvoeren van een pelviene lymfadenectomie. Het is tevens een ondergediagnosticeerde aandoening, omdat de ascites meestal gering is en spontaan verdwijnt zonder dat de patiënte er veel last van ondervindt. Toch kan dit ziektebeeld in een ernstige vorm veel klachten geven en zal niet in eerste instantie aan dit fenomeen gedacht worden bij een patiënte met post-operatieve ascites. Aan de hand van een casus worden de pathogenese, klinische verschijnselen, diagnostiek en behandeling van chyleuze ascites toegelicht. Op grond van de literatuur heeft een symptomatische vorm van chyleuze ascites het meest baat bij een conservatieve therapie.

Casusbespreking

Een 47-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis werd gediagnosticeerd met een FIGO-stadium-IB1-adenocarcinoom van de cervix. Zij werd geopereerd waarbij een radicale uterusextirpatie en pelviene lymfadenectomie plaatsvonden. De operatie verliep ongecompliceerd, het totaal bloedverlies bedroeg 135 ml. Bij pathologisch onderzoek werd geen rest van het eerder gediagnosticeerde adenocarcinoom gezien en alle 37 onderzochte lymfklieren waren negatief. Derhalve was geen indicatie voor aanvullende behandeling. Patiënte kon zes dagen na de operatie in goede conditie ontslagen worden.

Eén dag na ontslag kwam patiënte retour met klachten van dyspnoe bij een toegenomen buikomvang. Er werd een echo-abdomen verricht, waarop geen aanwijzingen gezien werden voor vrij vocht of een vochtcollectie in de buik. Het Hb was 6,3 mmol/L en het laatst bekende Hb bedroeg 6,9 mmol/L, die postoperatief geprikt was. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een bloeding, urinoom, blaasletsel of

hematoom, echter op basis van de beeldvorming was hiertoe geen aanleiding. De klachten werden geduid als passend bij een normaal postoperatief beloop en patiënte kon na één nacht observatie de kliniek verlaten.

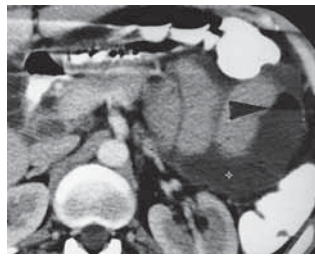
Dertien dagen na de operatie presenteerde patiënte zich weer met dezelfde klachten en daarbij ook periodes van veel roze, waterig vaginaal vochtverlies. Weer werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan ureter-, dan wel blaasletsel, een urinoom, bloeding of hematoom. De abdominale echografie werd herhaald en er was ruim vocht intra-abdominaal te zien. Op dezelfde echo werd beiderzijds urinejet aangetoond, wat pleitte voor het intact zijn van de ureteren. Gezien beperkte beoordeelbaarheid van de blaas werd een CT-scan van de urinewegen met excretiefase gemaakt. Hierop werd uitgebreide ascites gezien en in de basale longvelden pleuravocht beiderzijds, maar geen aanwijzingen voor urinelekkage. Hierop werd een diagnostische ascitespunctie uitgevoerd, waarbij een troebele, melkachtige substantie afliep. Wij verrichtten biochemisch onderzoek van de vloeistof; kreatinine 60 µmol/L, totaal eiwit 29,8 g/L, albumine 20 g/L, LDH 81 U/L en triglyceriden 12,65 mmol/L. Bij microscopisch onderzoek werden 5-20/veld erythrocyten gezien, geen bacteriën en 0-5/veld leukocyten. Het hoge triglyceridengehalte werd als pathognomisch voor chylus geduid. Deze chyleuze ascites ontlastte zich bij patiënte via de vaginatop. Zij verloor ongeveer 700 ml vocht per 24 uur vaginaal. In overleg met de internist werd patiënte conservatief behandeld middels een eiwitrijk, vetarm Medium Chain Triglyceriden dieet (MCT-dieet) en kon zij na vier dagen opname naar huis worden ontslagen. Zij werd poliklinisch vervolgd, waarbij zij na één week drie kilogram afgevallen was en het vaginaal verlies van chylus verminderde. Het dieet kon na zes weken worden afgebouwd. Een vaginale echo twaalf weken postoperatief liet geen sporen van ascites meer zien.

Beschouwing

Chyleuze ascites is de pathologische ophoping van lymfloeistof in de peritoneaalholte.¹ Het is een melkachtige vloeistof die rijk is aan triglyceriden.^{2,3} De werkelijke incidentie van chyleuze ascites volgend op een retroperitoneale lymfadenectomie is onduidelijk, gegeven dat veel gevallen subklinisch lijken te verlopen en spontaan oplossen.^{1,4} Benedetti-Panici e.a.⁵ onderzochten een patiëntengroep (N=137) die para-aortale en pelviene lymfadenectomie hadden ondergaan voor gynaecologische indicaties, zoals cervixcarcinoom of stadiëringslaparotomie, met routinematig wekelijkse abdominale echografie. Zij toonden echografisch ascites aan in 10% van de patiënten die een pelviene en para-aortale lymfadenectomie hadden ondergaan en in 3% van de patiënten die alleen een pelviene lymfadenectomie hadden ondergaan. Slechts 6% van de patiënten die een pelviene en para-aortale lymfadenectomie hadden ondergaan, had symptomatische ascites die behandeling behoeft.

Pathogenese

Chyleuze ascites kan het resultaat zijn van veel aandoeningen en kan worden ingedeeld naar congenitale en verworven oorzaken.^{2,3,6,7} Het komt voor bij diverse congenitale syndromen, zoals het syndroom van Turner, het *yellow-nail*-syndroom en het syndroom van Klippel-Trenaunay. Ook congenitale lymfangiectasieën kunnen als oorzaak van chyleuze ascites gevonden worden. Bij volwassenen zijn maligniteiten de meest voorkomende oorzaak van chyleuze ascites, waarbij het voor de helft lymfomen betreft. Verder kan chyleuze ascites veroorzaakt worden door bacteriële, parasitaire en tuberculeuze peritoneale infecties, levercirrose, traumatische verwondingen en chirurgisch letsel. Postoperatieve chyleuze ascites door lekkage van lymfevocht als gevolg van beschadiging van de lymfevaten komt voor bij thoracale, abdominale en retroperitoneale operaties. Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen chyleuze en lymfatische ascites.¹ De cisterna chyli, een lymfezak ventraal van de eerste of de tweede lendenwervel, is het overgangspunt tussen chylomicronen-rijke en chylomicronen-arme lymfatische vloeistof. Boven de cisterna chyli wordt het lymfevocht chyleus genoemd. Deze vloeistof heeft een melkachtige uitstraling door een hoog cholesterolgehalte. Wanneer het letsel aan de lymfevaten distaal van de cisterna chyli optreedt, bevat het lymfevocht minder cholesterol en krijgt het een stro-achtige kleur, dit is lymfatische ascites. Zowel chyleuze als lymfatische ascites kan postoperatief optreden. De ascites die veelvuldig bij bijvoorbeeld het ovariumcarcinoom wordt gezien, kent een andere pathogenese en wordt hier daarom buiten beschouwing gelaten.



Afbeelding 1. 'Fat-fluid level sign' op een CT-abdomen in een patiënt met tuberculeuze chyleuze ascites (zwarte pijl)¹¹

Klinische presentatie

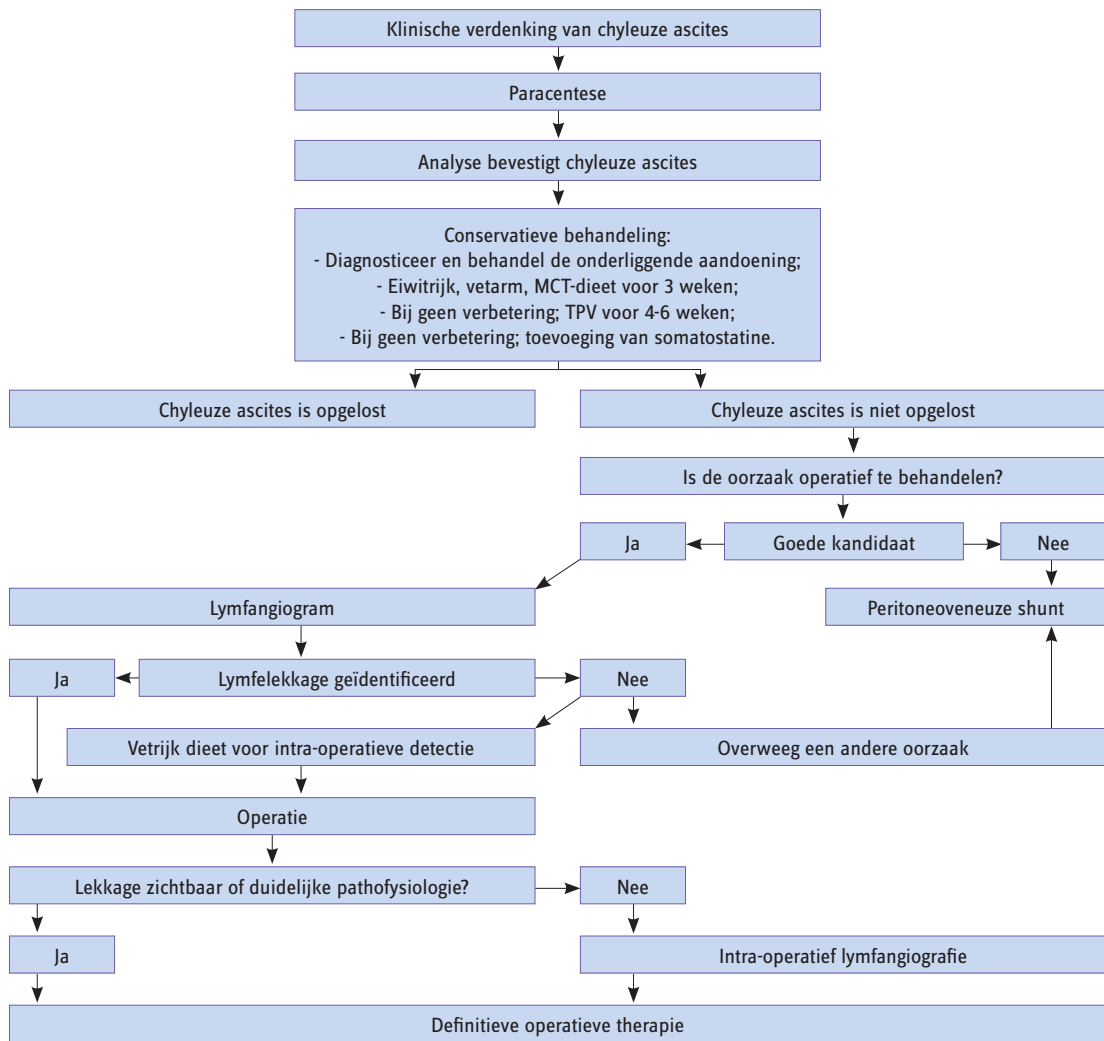
Uit de literatuur blijkt dat chyleuze ascites vaak subklinisch verloopt.^{1,4} Symptomatische patiënten presenteren zich meestal in de eerste week postoperatief en klagen over een toegenomen buikomvang, die soms gepaard gaat met kortademigheid.^{2-4,6,8-10} Andere symptomen zijn misselijkheid, braken, verminderde eetlust en diarree. De presentatie kan in sommige gevallen zo ernstig zijn dat er sprake is van een acuut buikbeeld waarna chirurgische interventie volgt, waarbij men een melkachtige vloeistof aantreft en vervolgens de diagnose chyleuze ascites wordt gesteld. Een *delay* in de diagnose kan resulteren in ondervoeding als gevolg van chronisch eiwitverlies en gestoorde vetresorptie.^{2,9}

Diagnostiek

De diagnose chyleuze ascites wordt bevestigd door analyse van de ascites die verkregen is door middel van paracentese.³ Het triglyceridgehalte van het peritoneale vocht moet hierin bepaald worden. Als dat groter is dan 1,24 mmol/L, is de diagnose gesteld.⁸ Bij een gehalte tussen de 0,56 en 1,24 mmol/L moeten chylomicronen in de vloeistof worden geïdentificeerd. Beeldvorming kan de lymfatische lekkage meestal niet identificeren. Als de patiënt voor een voldoende lange periode horizontaal ligt, kan er een *fat-fluid level sign* te zien zijn op de CT-scan (afbeelding 1).^{2,3,10} Andere onderzoeken, zoals lymfangiografie en lymfoscintigrafie kunnen helpen in het identificeren van lekkages van lymfevaten.^{2,3} Dit kan een eventuele chirurgische hersteloperatie vereenvoudigen. Lymfangiografie is de gouden standaard in het detecteren van een obstructie of lekkage, maar het kan ook gepaard gaan met complicaties, zoals een vetembolie, weefsel necrose en overgevoeligheid voor het contrast.

Behandeling

De behandeling van postoperatieve chyleuze ascites is in de eerste instantie conservatief (figuur 1).^{2,3,10} Hierbij is het doel de chylusvorming te verminderen en de voedingstoestand te verbeteren. Daarnaast kan tijdelijke verlichting van de opgezette buik en de kortademigheid worden bereikt met (repetitieve) paracentese. De chylusvorming wordt aanzienlijk beïnvloed door *Long Chain Triglyceriden* (LCT) die voornamelijk via de lymfevaten worden afgevoerd, waardoor meer chylus geproduceerd wordt.



Figuur 1. Algoritme voor de behandeling van chyleuze ascites, gebaseerd op een algoritme volgens Aalami e.a.²

Medium Chain Triglyceriden (MCT) worden hoofdzakelijk via de portale circulatie afgevoerd, omzeilen zo de lymfevaten en hebben dus geen invloed op de chylusvorming. Een optimaal, eiwitrijk en vetarm MCT-dieet kan dus uitkomst bieden en is in de helft van de gevallen succesvol.^{1,3} Indien patiënten geen orale intake verdragen of bij patiënten met refractaire chyleuze ascites kan totale parenterale voeding (TPV) gegeven worden. TPV vermindert de chylusvorming doordat de darm omzeild wordt en bovendien herstelt het nutritionele tekorten.³ Indien de chyleuze ascites niet is opgelost na een periode van gecombineerde dieet interventie en het toedienen van TPV, kan subcutane somatostatine gegeven worden. Somatostatine is een peptidehormoon met een remmende werking op de secretie van het groeihormoon en peptiden van het endocriene systeem in het maag-darmkanaal en het pancreas. Het vermindert de uitscheiding van maag-, pancreas- en dunne darmstoffen, remt de motorische activiteit van de darmen, vertraagt het proces van de intestinale absorptie en vermindert de bloedtoevoer naar het splanchnische vaatbed, wat kan bijdragen aan het verminderen van

chylusvorming. Aangezien somatostatine de bloedglucose regulering kan verstoren, is een nauwkeurige controle van de bloedglucose nodig en geleidelijk stoppen van de behandeling aanbevolen.

Volgens Leibovitch e.a.³ moet een conservatieve behandeling als mislukt worden beschouwd na ongeveer zes tot acht weken. Hierna kan een chirurgische overhechting van het beschadigde lymfevat uitgevoerd worden. Aalami e.a. meldden dat in 41% van de 51 patiënten een directe chirurgische behandeling succesvol is geweest. In de literatuur zijn geen cijfers bekend over een succesvolle chirurgische behandeling bij patiënten die eerst conservatief zijn behandeld. Bij de operatie kan de lekkage geïdentificeerd worden door patiënten preoperatief een vetrijke maaltijd met een lipofiele kleurstof te geven of intraoperatief gebruik te maken van lymfangiografie. Peritoneoveneuze shunts lieten aanvankelijk bevredigende resultaten zien, maar dragen kans op ernstige, fatale complicaties, zoals een vet embolie en infecties met overlijden als gevolg van sepsis. Daarom moeten ze gereserveerd worden voor patiënten met ernstige refractaire chyleuze ascites, die conditioneel

gezien geen chirurgische behandeling kunnen ondergaan. Cope¹² beschreef een experimentele procedure waarbij grote retroperitoneale lymfevaten percutaan geëmboliseerd worden. Dit lijkt een veilige procedure, waardoor een operatieve ingreep mogelijk voorkomen kan worden. Echter vereist het verdere evaluatie, voordat het aanbevolen kan worden.

Prognose

De prognose van chyleuze ascites hangt af van de onderliggende pathologische aandoening. Over het algemeen is de prognose van postoperatieve chyleuze ascites goed, waarbij in de meeste gevallen goed gereageerd wordt op de conservatieve therapie.^{2,3}

Conclusie

Tot slot, chyleuze ascites kan (gynaecologische) operaties compliceren, vooral na uitvoering van een lymfadenectomie. Het is een zeldzame complicatie, die zeker een plaats verdient in de differentiaaldiagnose van een patiënt die zich presenteert met ascites na een pelviene lymfadenectomie. Een conservatieve behandeling met dieetinterventie, TPV, somatostatine en paracentese is meestal succesvol. Slaagt deze conservatieve behandeling niet, dan kan een chirurgische ingreep overwogen worden.

Literatuur

- 1 Frey, M.K., N.M. Ward, T.A. Caputo et al. *Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies*. *Gynecol Oncol* 2012;125:48-53.
- 2 Aalami, O.O., D.B. Allen & C.H. Organ, *Chylous ascites: A collective review*. *Surgery* 2000;128:761-78.
- 3 Leibovitch, I., Y. Mor, J. Golomb et al. *The diagnosis and management of postoperative chylous ascites*. *J Urol* 2002;167:449-57.
- 4 Krishnan, C.S., P.T. Grant, G. Robertson et al. *Lymphatic ascites following lymphadenectomy for gynaecological malignancy*. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:392-96.
- 5 Benedetti-Panici, P., F. Maneschi, G. Cuttillo et al. *A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies*. *Gynecol Oncol* 1997;65:478-82.
- 6 Bouwman, L.H., D.R. Wiendels, S.A. Rebergen et al. *Chylous ascites*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B92.
- 7 Browse, N.L., N.M. Wilson, F. Russo et al. *Aetiology and treatment of chylous ascites*. *Br J Surg* 1992;79:1145-50.
- 8 Hensen, L.C.R., C.A.M. Marijnen & W.E. Hueting, *Chylous ascites after laparoscopic total mesorectal excision and chemoradiotherapy*. *Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:105-8.
- 9 Hodde, H.A. & G. Groot, *"Milk in the abdomen (chyloperitoneum)*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:1085-88.
- 10 Williams, C., P. Petignat, A. Alobaid et al. *Chylous ascites after pelvic lymph node dissection for gynecologic cancer*. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:399-400.
- 11 Anbarasu, A., A. Upadhyay, S.A. Merchant et al. *Tuberculous chylous ascites: Pathognomonic ct findings*. *Abdom Imaging* 1997;22:50-51.
- 12 Cope, C., *Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli; a preliminary study*. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:727-34.

Samenvatting

Een 47-jarige vrouw waarbij een radicale uterusextirpatie en pelviene lymfadenectomie in verband met een cervixcarcinoom is uitgevoerd, presenteert zich postoperatief met onbegrepen buikpijn en een toegenomen buikomvang. Op beeldvorming werd uitgebreide ascites gezien. Er werd een diagnostische ascitespunctie verricht, die chyleuze ascites aantoonde. Patiënte herstelde voorspoedig na behandeling met een eiwitrijk, vetarm, *Medium Chain Triglyceriden* (MCT)-dieet. Deze klinische les toont de pathogenese, klinische verschijnselen, diagnostiek en behandeling van een zeldzame complicatie na een pelviene lymfadenectomie. Een onder gediagnosticeerde aandoening, omdat het bij de meeste patiënten subklinisch verloopt en spontaan verdwijnt. Patiënten met symptomatische chyleuze ascites zijn meestal succesvol te behandelen met een conservatieve therapie. Slaagt deze behandeling niet, dan moet chirurgisch ingrijpen overwogen worden.

Trefwoorden

chyleuze ascites, lymfadenectomie, gynaecologische maligniteit

Summary

A 47-year old woman underwent a radical hysterectomy and pelvic node dissection for FIGO stage 1B1 cervical carcinoma. Postoperatively she developed unexplained abdominal pain and abdominal distension. Imaging showed extensive ascites. A diagnostic paracentesis was performed, which showed chylous ascites. She recovered quickly after treatment with a high-protein, low-fat, *Medium Chain Triglyceride* (MCT) diet. This case shows the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of a rare complication, which may develop after pelvic node dissection. An under-diagnosed condition because most of the cases of mild to moderate chylous ascites may stay unrecognized. Symptomatic patients are usually successfully treated with a conservative therapy. If this treatment fails, surgery should be considered.

Keywords

chylous ascites, lymphadenectomy, gynecologic malignancy

Correspondentieadres

drs. M.M. van de Meent
e mariekevandemeent@hotmail.com

Belangenverstrengeling

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

Bij het carpaletunnelsyndroom

Corticosteroideninjectie tijdens de zwangerschap en borstvoeding

drs. J. Kliffen *neuroloog in opleiding*

dr. B.B.J. Hermsen *gynaecoloog*

drs. J. Zoer *ziekenhuisapotheker*

drs. K.M. Kasius *neuroloog*

Allen Sint Lucas Andreas ziekenhuis, Amsterdam

Aan de hand van twee situaties willen we het dilemma illustreren, dat zich voordoet bij het al dan niet geven van een lokale corticosteroideninjectie bij het carpaletunnelsyndroom (CTS) tijdens zwangerschap en borstvoeding. Patiënten met een CTS tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding worden door verschillende zorgverleners (huisartsen, verloskundigen, neurologen, gynaecologen) gezien. Naar onze indruk zijn deze patiënten in enkele gevallen suboptimaal behandeld. In dit artikel worden adviezen gegeven omtrent de behandeling van dit veelvoorkomende probleem en wordt daarnaast de vraag beantwoord of het bezwaarlijk is een corticosteroideninjectie tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding te geven.

Patiënte A, is een 39-jarige vrouw en 25 weken zwanger. Zij heeft sinds enkele weken, met name 's nachts, tintelingen in de rechterhand waarvan zij wakker wordt. Wapperen met de hand verlicht de klachten. De patiënte herkent de klachten die zij tijdens haar drie eerdere zwangerschappen ook heeft gehad. De neuroloog verricht zenuwgeleidingsonderzoek dat een geleidingsvertraging toont van de nervus medianus rechts over het polstraject. U concludeert dat patiënte rechts een CTS heeft en u overweegt een corticosteroideninjectie.

Is dit gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap?

Patiënte B is een 32-jarige vrouw. Zij is vier weken geleden bevallen en geeft borstvoeding. Zij heeft sinds drie weken tintelingen en doofheid van de toppen van de wijs- en middelvinger van de rechterhand, voornamelijk tijdens het geven van borstvoeding. Daarnaast wordt zij wakker van de tintelingen. Wapperen met de hand verlicht de klachten. Zij ervaart krachtverlies van de rechterhand. In mindere mate heeft zij ook last van de linkerhand. Ook bij deze patiënte wordt zenuwgeleidingsonderzoek verricht en dit bevestigt het vermoeden van een geleidingsvertraging van de nervus medianus rechts over het polstraject. Patiënte heeft rechts een CTS en u overweegt een corticosteroideninjectie.

Is dit bezwaarlijk wegens het geven van de borstvoeding?

Het CTS is de meest voorkomende drukneuropathie en wordt veroorzaakt door compressie van de nervus medianus in de carpale tunnel. Dit geeft klachten van pijn of tintelingen in het verzorgingsgebied van de nervus medianus (de eerste drie vingers en de radiaire zijde van de vierde vinger). Patiënten ervaren over het algemeen gedurende de nacht meer klachten en worden er vaak wakker van. De diagnose CTS berust vooral op de anamnese. Het is uitvoerig onderzocht dat bevindingen bij het neurologisch onderzoek en provocatietesten weinig bijdragen aan het stellen van de diagnose.^{1,2} Vaak wordt zenuwgeleidingsonderzoek van de nervus medianus als aanvullend onderzoek verricht.

Het CTS komt vaak voor tijdens de zwangerschap en kan zeer hinderlijk zijn. Het gebruik van de handen wordt beperkt en de toename van slapeloze nachten beïnvloedt de kwaliteit van leven nadelig. Het is een veelvoorkomend probleem, vooral beginnend in het derde trimester.³ De prevalentie in de algemene populatie in Nederland is bij vrouwen ruim 9%.⁴ De incidentie neemt fors toe tijdens de zwangerschap, waarbij de klinische diagnose CTS waarschijnlijk tussen de 31% en 62% ligt.⁵ Over het algemeen wordt aangenomen dat het aan zwangerschap gerelateerde CTS een kort en goedaardig beloop heeft. Waarschijnlijk heeft echter meer dan de helft van de vrouwen een jaar na de bevalling nog klachten.⁵ Er is een duidelijke associatie met perifeer oedeem en gewichtstoename.⁶ Het ontstaan van klachten vroeg in de zwangerschap is een goede voorspeller voor persisterende klachten postpartum.⁶ Daarnaast herstellen de klachten bij vrouwen die borstvoeding geven meestal langzamer.⁷



Afbeelding 1. Plaats van corticosteroïdeninjectie bij het carpaletunnelsyndroom (methode Dammers)

Over de juiste behandeling van het (idiopathisch) CTS variëren de meningen. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben aangetoond dat het dragen van een (nachtelijke) polsspalk zowel als lokale corticosteroïdeninfiltratie in vergelijking met een expectatief beleid werkzaam zijn op de korte termijn.^{8,9} Mocht deze behandeling niet toereikend zijn, kan chirurgische behandeling worden toegepast.

Over de behandeling van het CTS dat tijdens de zwangerschap ontstaat is minder bekend. In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie 'Diagnostiek en behandeling van het carpaletunnelsyndroom' wordt aanbevolen om bij voorkeur conservatieve therapie toe te passen tijdens de zwangerschap.¹⁰ In het algemeen wordt onder een conservatief beleid zowel behandeling met een polsspalk als corticosteroïdeninjecties verstaan. Het wordt in het midden gelaten of het bezwaarlijk is om een corticosteroïdeninjectie tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding te geven. Na een lokale injectie met corticosteroïden zijn er aanwijzingen van een systemisch effect. Onduidelijk is of dit gevolgen kan hebben voor de (ongeboren) baby.

Corticosteroïdeninjectie tijdens de zwangerschap

Er zijn twee kleine studies die het effect van een corticosteroïdeninjectie onderzochten bij het aan de zwangerschap gerelateerde CTS in het derde trimester. Beide studies toonden aan dat een corticosteroïdeninjectie op korte termijn een gunstig effect heeft

op de klachten.^{11,12} Eventuele nadelige effecten voor het kind werden niet vermeld in deze studies. Corticosteroïden zijn in hoge doses teratogeen bij proefdieren. Het gebruik van corticosteroïden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt geassocieerd met de aanwezigheid van een orofaciale schisis bij het kind.¹³ Deze studies bestonden echter uit heterogene populaties met veelal patiënten die chronisch, hoog gedoseerde corticosteroïden hadden gebruikt.¹³ Deze gegevens zijn moeilijk te extrapoleren naar een (éénmalige) lokale corticosteroïdeninjectie. Er lijken echter geen argumenten te bestaan om na het eerste trimester af te zien van een lokale corticosteroïdeninjectie.

Corticosteroïdeninjectie tijdens de borstvoeding

Voor zover ons bekend zijn er geen studies over een corticosteroïdeninjectie ter behandeling van het CTS-gerelateerde aan het geven van borstvoeding. Bij een orale intake tot 80 mg per dag is de hoeveelheid prednison die aankomt in de borstvoeding zo laag dat het gebruik van prednison verenigbaar wordt bevonden met het geven van borstvoeding (bron: www.lareb.nl). Het kind krijgt minder dan 0,1% van die dosis binnen, wat overeenkomt met minder dan 10% van de endogene cortisolproductie.¹³ De farmacokinetiek van een enkele dosis 40 mg methylprednisolon intramusculair (Depo-Medrol®) is onderzocht bij acht vrijwilligers (bron: www.pfizer.nl). Het gemiddelde van de individuele serumpiekconcentraties



Afbeelding 2. Polsspalk voor het CTS

tratie was 14,8 ng/ml en de gemiddelde piekwaarde werd bereikt na 7,25 uur. Deze concentraties liggen vele malen lager dan na de (dagelijkse) orale intake, zoals in de studie hierboven vermeld.¹³

Vaak wordt het advies gegeven om drie tot vier uur te wachten met borstvoeding na de toediening van corticosteroiden. De piekplasmaconcentratie ligt echter zo laag dat er geen argument is om de borstvoeding na een lokale injectie uit te stellen. Daarnaast ligt de piekwaarde na een lokale corticosteroideninjectie enkele uren later dan bij de orale intake van corticosteroiden.¹³ Een lokale corticosteroideninjectie ter behandeling van het CTS lijkt dus niet gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Implicaties voor de praktijk

Tijdens het gesprek met de patiënte zullen uiteraard ook de alternatieve behandelingen worden besproken. Tijdens de zwangerschap kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een (nachtelijke) polsspalk en aan patiënten die borstvoeding geven, kunnen specifieke houdingsadviezen gegeven worden.¹⁴ Het dragen van een polsspalk is werkzaam gebleken op de korte termijn.⁸ Het effect van een polsspalk is echter niet onderzocht tijdens de zwangerschap. Een vaak gehoorde klacht is het niet verdragen van de (nachtelijke) spalk, waardoor de nachtrust alsnog verstoord raakt. Indien deze maatregelen niet afdoende zijn, is een lokale corticosteroideninjectie een goed en veilig alternatief. Wanneer de klachten twee tot drie weken na een injectie niet verminderen, is het niet aangehouden dat een tweede injectie meerwaarde heeft. Bij een goed effect na een injectie, maar het terugkomen van de klachten na enkele weken, kan een tweede injectie wel zinvol zijn. Tijdens de zwangerschap gaat de voorkeur uit naar conservatieve behandeling, maar bij onvoldoende effect en ernstige klachten kan operatieve behandeling overwogen worden. Zenuwgeleidingsonderzoek ter bevestiging van een CTS is niet altijd noodzakelijk. Echter, de ernst van de com-

pressie kan wel bijdragen in de keuze van het verder te volgen beleid.

Conclusie

Verschillende zorgverleners zien vaak patiënten met een carpaletunnelsyndroom tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding. De klachten kunnen zeer hinderlijk zijn en deze kunnen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Een afwachtend beleid is vaak onterecht; er zijn behandelmogelijkheden. Indien houdingsadviezen en een nachtelijke polsspalk niet afdoende zijn, kan een lokale corticosteroideninjectie verlichting geven. Er bestaan geen argumenten om een zwangere patiënte met een CTS na het eerste trimester een lokale corticosteroideninjectie te onthouden. De borstvoeding kan veilig worden gegeven na een lokale corticosteroideninjectie.

Referenties

1. Rempel, D., B. Evanoff, P.C. Amadio et al. *Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies.* Am J Public Health. 1998;88:1447-1451.
2. D'Arcy, C.A. & S. McGee, *The rational clinical examination. Does this patient have carpal tunnel syndrome?* JAMA. 2000;283:3110-3117.
3. Mondelli, M., S. Rossi, E. Monti et al. *Prospective study of positive factors for improvement of carpal tunnel syndrome in pregnant women.* Muscle Nerve. 2007;36:778-783.
4. De Krom, M.C., P.G.Knipschild, A.D.M. Kester et al. *Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population.* J Clin Epidemiol. 1992;45:373-376.
5. Padua, L., A. Di Pasquale, C. Pazzaglia et al. *Systematic review of pregnancy-related carpal tunnel syndrome.* Muscle Nerve. 2010;42:697-702.
6. Meems, M., S.E.M. Truijens, V. Spek et al. *Prevalence, course and determinants of carpal tunnel syndrome symptoms during pregnancy: a prospective study.* BJOG. 2015; DOI: 10.1111/1471-0528.13360.
7. Wand, J.S., *Carpal tunnel syndrome in pregnancy and lactation.* J Hand Surg. 1990;15B:93-95.
8. Manente, G., F. Torrieri, F. Di Blasio et al. *An innovative hand brace for carpal tunnel syndrome: a randomized*

- controlled trial*. Muscle Nerve. 2001;24:1020-1025.
9. Marshall, S., G. Tardif & N. Ashworth, *Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD001554.
 10. De Krom, M.C., J.J. van Croonenborg, G. Blaauw et al. *Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het carpale-tunnelsyndroom'*. Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:76-81.
 11. Niempoog, S., P. Sanguanjit, T. Waitayawinyu et al. *Local injection of dexamethasone for the treatment of carpal tunnel syndrome in pregnancy*. J Med Assoc Thai. 2007;90:2669-76.
 12. Moghtaderi, A.R., N. Moghtaderi & A. Loghmani, *Evaluating the effectiveness of local dexamethasone injection in pregnant women with carpal tunnel syndrome*. J Res Med Sci. 2011;16:687-90.
 13. Briggs, G.G., R.K. Freeman & S.J. Yaffe, *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 10th edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2015.
 14. O'Donnell, M., R. Elio & D. Day, *Carpal tunnel syndrome. Coping during pregnancy and breastfeeding*. Nursing for women's health. 2010;14:318-21.

Samenvatting

Patiënten met een carpale-tunnelsyndroom (CTS) tijdens de zwangerschap en/of borstvoeding worden door verschillende zorgverleners (huisartsen, verloskundigen, neurologen, gynaecologen) gezien. De klachten kunnen zeer hinderlijk zijn en deze kunnen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Naar onze indruk worden deze patiënten niet altijd optimaal behandeld. Een lokale corticosteroideninjectie kan dan verlichting geven. Aan de hand van twee patiënten hebben we het dilemma geïllustreerd met betrekking tot het al dan niet geven van een lokale corticosteroideninjectie. Er lijken geen argumenten te bestaan om een zwangere patiënte met een CTS na het eerste trimester een lokale corticosteroideninjectie te onthouden. De borstvoeding kan veilig worden gegeven na een lokale corticosteroideninjectie.

Trefwoorden

carpaletunnelsyndroom, CTS, corticosteroideninjectie, zwangerschap, borstvoeding.

Summary

Patients with a carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy and lactation period are treated by different caregivers, obstetricians and physicians. The complaints can be cumbersome and quality of life can be reduced. Our impression is that these

patients are not optimally treated in some situations. In this paper we present two cases to illustrate the dilemma with local injection with corticosteroids during the pregnancy period or lactation period. There is no argument to withhold a patient a local corticosteroid injection after the first trimester of pregnancy. Breastfeeding can proceed safely after a local corticosteroid injection.

Keywords

carpal tunnel syndrome, CTS, corticosteroid injection, pregnancy, lactation

Correspondentieadres

drs. J. Kliffen,
afdeling neurologie Sint Lucas Andreas ziekenhuis
Jan Tooropstraat 164, 1061 AE Amsterdam
e j.kliffen@slaz.nl

Belangenverstrengeling

Wij willen dhr. J. ten Hoeve danken voor het maken van de foto's en mw. N. Siallioui voor het optreden als handmodel.

Belangenverstrengeling

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



Je hebt 't good edoan, mer ie möt 't nooit wier doan (Oma Naatje Kerkhof)

Het Twentse dialect kent schitterende uitspraken. Met het pareltje hierboven bedoelde mijn grootmoeder: je hebt het goed gedaan, maar doe het nooit weer zo. Ziet u het als een 'wat gaat er goed, wat kan er beter?' *avant la lettre*.

Hoe zou ons leven eruit zien, als we altijd de mogelijkheid hadden om te herkansen? Ik heb dat verlangen wel eens, als ik een CTG durante partu mis-interpreteer, of bonje krijg met een *borderliner* in de spreekkamer. Even de klok een uurtje terug en het dan anders doen.

Ten tijde van de fusie van de Bossche ziekenhuizen maakte ik een kapitale misser. Ik gaf een patiënte mijn 06-nummer. Ze was immers doktersassistente bij een huisarts en ik vertrouwde haar volkomen. We schrijven het jaar 2008. De verloskamer in het Carolus Ziekenhuis werd ontmanteld, evenals de intensive care en de operatiekamer van deze nederzetting.

Laten we haar voor het gemak Carola noemen. Ze was alleengaand. Carola's zwangerschap kwam tot stand met donorzaad. Ik controleerde haar vanwege haar pre-existente hypertensie. Ook was ze bekend met een compulsief-obsessieve stoornis, waarvoor ik haar naar de psychiater verwees. Ze was werklustig en vroeg of ze altijd de eerste afspraak van mijn spreekuur mocht bezetten om zodoende op tijd op haar werk te verschijnen. Dit nobele streven werd uiteraard door mij beloofd, waarbij ik me wel eens in allerlei bochten moest wringen. Ik had dat graag over voor haar baas, met wie ik ook nog eens bevriend was. Ze ontwikkelde HELLP en moest naar de Groot Ziekenhuis Gasthuis-locatie voor opname. Ik gaf haar het nummer van mijn mobiele telefoon. Om te komen buurten, als ze was bevallen. Dat deed ik wel vaker om enige helikopterview te houden ten tijde van het tumultueuze fusietraject. Ik was toch haar *case manager*? Niks mis mee, dat privénummer geven, want ik dacht dat ze een discrete professional was.

Na de bevalling van Carola, ontving ik een sms-je van haar en fietste ik langs de andere locatie om haar te feliciteren. Dat deed ik bij al mijn kraamvrouwen in die tijd. Bij de nacontrole overhandigde ze mij het album met foto's van haar kind. Dat mocht ik gerust een tijdje houden, en of ik er even 'iets persoonlijks' in wilde schrijven. Ga dat maar eens weigeren.

Van de weeromstuit ontving ik brieven, die ze altijd persoonlijk kwam afgeven bij de postkamerjongens, juist op dagen dat ik net binnen was. Op de enveloppen stond het woord 'vertrouwelijk' vermeld. De inhoud verhaalde over 'diepere gevoelens die ze voor me had' en bevatte de vraag of ik 'een beetje haar moeder wilde zijn en thee met haar ging drinken'. In de tussentijd ontving ik sms-berichten. Ze vermeldde dat haar kind een huilbaby was en dat haar dat wanhopig maakte. Het bekleemde me en ik besprak het tijdens een maatschapsvergadering. Unaniem waren we van mening dat ik de arts-patiëntrelatie moest verbreken. Zo gezegd, zo gedaan. Ik bestelde haar op mijn spreekuur, nadat ik ruggespraak had gehouden met de jurist van het JBZ. Tijdens die ontmoeting vroeg ik haar om mijn 06-nummer te verwijderen uit haar contactenlijst. De nieuwe gynaecoloog van Carola moest een mannelijke maat zijn, hadden we met zijn allen tijdens diezelfde vergadering bedacht. Eind goed, al goed.

14 februari, Valentijnsdag. Ik ontving in mijn privémailbox een mysterieus bericht. Afzender: shakespeareinloveto@hotmai.com. Mijn intimi wisten dat ik een liefhebber was van citaten en *one-liners*, dus ik wist meteen dat het iemand uit mijn *inner circle* zou moeten zijn. Ik speelde één keer het Valentijnspelletje mee. Al snel nam deze correspondentie echter ongewenste vormen aan, de teksten werden ranziger, pornografisch zelfs, en mijn partner en ik vonden het vreselijk. We gingen iedereen verdenken. Was het mijn oude aardrijkskundeleraar, die ik nog wel eens sprak, of die ene wulpse (*desperately seeking*) verpleegkundige? Maar hoe wist zij dan mijn privémailadres? Kortom: knettergek werden we ervan. Op 9 mei was ik jarig en jawel hoor, de eerste online kaart was van Shakespeare. Mijn lief vroeg eens 'of het Carola niet kon zijn', maar dat wimpelde ik weg. Welnee, die had volgens mij nog nooit van Shakespeare gehoord. De ICT-afdeling kon het IP adres om onduidelijke redenen niet achterhalen. Mijn lief en ik vonden het erg akelig worden en soms dacht ik dat mijn lief mij misschien niet meer zo vertrouwde. Die gedachte bestreed zij gelukkig hartgrondig. Ik kwam

op het lumineuze idee om bij Shakespeare te dreigen met het doen van aangifte. En verdomd: de e-mailstroom stopte.

In augustus vroeg de psychiater van de poli of ik ter bevordering van Carola's zieleheil bereid was om nog eens met haar te praten. (Deze psychiater kende ik goed en hij wist van mijn frustraties aangaande de e-mailstalking. Ik had een keertje zitten huilen tijdens een bespreking). Carola wilde heel graag een afsluitend gesprek om 'verder met haar leven te kunnen'. Ik zegde mijn medewerking toe, mits de psychiater er zelf bij bleef; ik wilde onder geen enkele voorwaarde alleen met Carola zijn. Toen kwam de aap uit de mouw. Zij was het die me al een half jaar stalkte. Ze moest er zelf hartelijk om lachen en vooral 'om die eikels van de ICT'. Een IP-adres achterhalen was kinderlijk eenvoudig, volgens haar. Ze bleek enorm handig te zijn op het *world wide web*. Ze had 50 A-vier-tjes over mij gedownload. Ze wist alles! Dan moest ik maar niet zoveel op het net zetten, was haar belerende advies. Mijn klomp brak. Nooit had ik iets gedaan met *LinkedIn*, *Facebook* of welk digitaal beschikbaar instituut dan ook. Carola beloofde mij het stalken te staken, als ik in ruil daarvoor geen aangifte zou doen.



Oudejaarsdag werkte ik in het GZG. De jongen van de postkamer kwam mij de zoveelste 'vertrouwelijke' brief brengen. Daarin stond vermeld dat wij in het JBZ waren 'allemaal slechte dokters waren, die nergens voor deugden.' De maat was vol voor mij en samen met de ziekenhuisjurist deed ik aangifte bij de politie in de Bos-sche Vogelstraat.

De behandelrelatie van Carola met mijn maat was een kort leven beschoren; Carola ging voortaan naar een vrouw in een naburig ziekenhuis. Ik belde haar huisarts op om erachter te komen wie die nieuwe gynaecoloog was. Om deze collega te beschermen belde ik haar op, maar kreeg uitsluitend haar secretaresse aan de lijn. Ik drukte deze mevrouw op het hart dat ze Carola beter bij een mannelijke gynaecoloog in kon plannen. De tweede kapitale misser, ook al was deze goed bedoeld.

Eerste week januari. De rapen waren gaar. Carola stuurde mij een woedend getinte e-mail. Ze was gebeld door de secretaresse van het naburige ziekenhuis 'dat ze niet bij een vrouw mocht en dat Mieke Kerkhof dat had geadviseerd'. Er volgde een klacht, die me nog een heel jaar heeft beziggehouden. Op zeven punten probeerde Carola mij 'te pakken'. Volgens haar was ik zelf te ver gegaan. Ik had haar altijd als eerste op mijn spreekuur gepland, haar bezocht in haar kraambed, nota bene op een andere locatie, het boek van haar kind geleend en daar zelfs iets in geschreven. Uit deze feiten had zij de conclusie getrokken dat zij voor mij een hele speciale patiënte was. De klachtencommissie sprak mij op alle punten vrij, behalve op het vlak van het beroepsgeheim. Dat had ik geschonden, omdat ik mijn collega in het andere ziekenhuis deze ellende wilde besparen. De psychiaters van de schutter in het Alphen aan de Rijnse winkelcentrum hielden ook hun mond. Moet u eens kijken wat er dan gebeurt. Om over de psychiater in de Carola-casus maar te zwijgen. Die koos voor de patiënt, hetgeen te prijzen is, maar had toch wel iets kunnen loslaten in de wandelgangen?

Wekelijks ontvang ik van u allen verzoeken om akkoord te gaan met een *LinkedIn*-contact. Nu begrijpt u waarom u dat akkoord van mij niet krijgt!
To be or not to be, that's the question.

En: ik luister voortaan naar mijn oma Naatje!

Mieke Kerkhof



dr. Floor Vernooij
(redactie)

Inleiden bij dreigende macrosomie?

Moeten we toch gaan inleiden bij dreigende macrosomie? De huidige *Richtlijn schouderdystocie* stelt dat 'inleiding van de baring ter preventie van schouderdystocie alleen vanwege een verwacht groot kind (...) niet effectief (is) ter vermindering van de kans op perinatale complicaties'. De gerandomiseerde *trial* van Boulvain et al. laat echter zien dat eerder inleiden, leidt tot minder macrosomie-gerelateerde complicaties. In totaal werden 818 zwangeren met een verdenking macrosomie (geschat gewicht > p95) gerandomiseerd naar een expectatief beleid of inleiden tussen 37+0 en 38+6 weken. Vrouwen met diabetes gravidarum (DG) die insuline gebruikten, werden geëxcludeerd en 10% van de studiepootatie had DG zonder insulinegebruik. Na inleiden traden er significant minder schouderdystocieën en schouderdystocie-gerelateerde morbiditeit op (tabel 1). In de interventiegroep beviel 28% van de vrouwen per sectio, terwijl dit 32% was in de expectatieve groep, een niet-significant verschil. Dit sectiopercentage is hoger dan in Nederland en dus moeilijk te extrapoleren.

Het gemiddeld geboortegewicht was 3831 gram in de interventiegroep en 4118 gram in de expectatieve groep. Hoewel meer neonaten hyperbilirubinemie ontwikkelden, waren er niet meer andere neonatale problemen in de interventiegroep. Berekend werd dat er 25 zwangeren met verdenking macrosomie moeten worden ingeleid om één ernstige schouderdystocie te voorkomen. De auteurs stellen dat discrepanties met eerdere studies te verklaren zijn doordat eerdere studies (te) klein waren om een effect aan te tonen en doordat zij zwangeren (te) laat inleidden (vanaf AD 40 en/of een geschat gewicht van >4000 gr). Inleiden als het kind al groot is heeft dus geen zin maar inleiden als het kind groot dreigt te worden, lijkt wel effectief.

Literatuur

Boulvain, M., M.V. Senat, F. Perrotin et al., Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG), *Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial*. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2600-5.

Tabel 1. Primaire en maternale uitkomsten

	Interventiegroep (n=407)	Expectatieve groep (n=411)	RR (95%CI)
Primaire uitkomst *	8 (2%)	25 (6%)	0,32 (0,15-0,71)
Schouderdystocie **	15 (4%)	32 (8%)	0,47 (0,26-0,86)
Vacuum of forceps	54 (13%)	68 (17%)	0,80 (0,58-1,12)
Sectio caesarea	114 (28%)	130 (32%)	0,89 (0,72-1,09)
Totaalruptuur	6 (2%)	2 (1%)	3,03 (0,62-14,92)
Fluxus post-partum	12 (3%)	21 (5%)	0,58 (0,29-1,16)

* Ernstige schouderdystocie (meer dan McRoberts en suprapubische impressie nodig om schouders geboren te laten worden) en/of interval van meer dan 60 seconden tussen geboorte van het hoofd en de rest van lichaam en/of clavícula-fractuur en/of plexus brachialis lesie en/of intracraniale bloeding neonat.

** Minder ernstige (op te lossen met McRoberts en suprapubische impressie) en ernstige schouderdystocie.

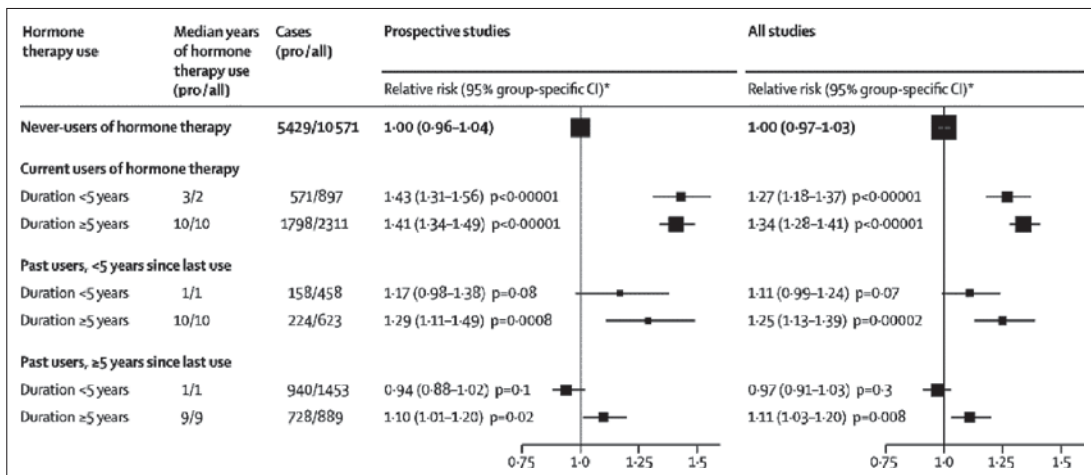
HRT verhoogt kans op ovariumcarcinoom

Hormonal Replacement Therapy (HRT) blijkt geassocieerd te zijn met een hogere kans op ovariumcarcinoom. Het risico is ongeveer 40% hoger bij huidige gebruiksters (figuur 1). De *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* komt in *The Lancet* tot deze conclusies aan de hand van een meta-analyse van individuele participantdata van 52 studies. In totaal zijn gegevens van 21.488 ovariumcarcinoompatiënten onderzocht en vergeleken met die van 63.846 *gematchte* controles. Het risico was verhoogd onafhankelijk van de duur van gebruik (korter of langer dan vijf jaar), het soort preparaat (oestrogeen alleen of oestrogeen-progestageen) en de leeftijd waarop HRT is gestart. Wel nam het effect verder af naarmate er langer was gestopt met

HRT (figuur 1). Daarnaast waren alleen de kansen op sereuze en endometrioïde ovariumcarcinomen verhoogd bij HRT-gebruiksters en niet de kansen op mucineuse en *clear-cell*-carcinomen.

De auteurs stellen dat een causale relatie tussen HRT en ovariumcarcinoom aannemelijk is, gezien het feit dat het risico hoger is tijdens gebruik en daarna daalt én omdat HRT op verschillende ovariumcarcinoomtypen een ander effect heeft.

Op basis van de huidige studie werd berekend dat vijf jaar HRT-gebruik vanaf vijftigjarige leeftijd resulteert in één extra ovariumcarcinoom-diagnose per duizend gebruiksters en één extra overlijden aan deze ziekte per 1700 gebruiksters.



Figuur 1. Relatieve kans op ovarium carcinoom naar duur van gebruik en duur sinds stoppen. De resultaten zijn gesplitst naar die van de 17 prospectieve studies en die van alle 52 studies samen. Er is gecorrigeerd voor menopauzeleeftijd, hysterectomie, pilgebruik en pariteit.

Hoewel met deze meta-analyse wordt bewezen dat HRT dus leidt tot meer ovariumcarcinoom-casus, kan worden gerelativeerd dat de absolute kans op ovariumcarcinoom klein blijft en het effect bij kortdurend gebruik snel lijkt uit te wassen.

Literatuur

Beral, V., K. Gaitskell, C. Hermon, et al, Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies.* Lancet. 2015 May 9;385(9980): 1835-42.

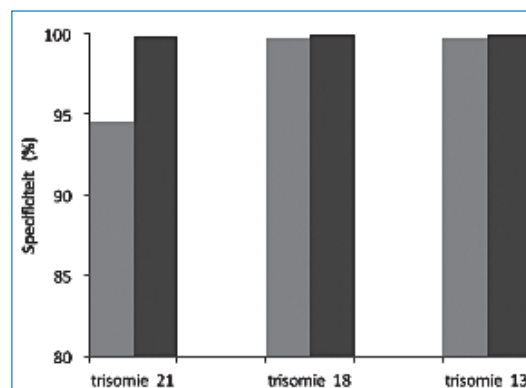
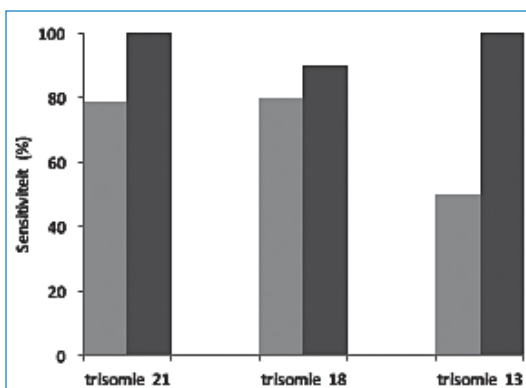
NIPT voor iedereen

De Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) voor trisomie 13, 18 en 21 presteert niet alleen goed in een hoog-risico populatie, maar ook in de algemene zwangeren-populatie, blijkt uit een studie gepubliceerd in de NEJM. Momenteel wordt NIPT in Nederland alleen aangeboden in het kader van de implementatie-studie TRIDENT aan vrouwen die een verhoogd risico bij de combinatietest hebben. Echter, in de studie van Norton et al. ondergingen alle ongeveer 16.000 zwangeren zonder bekend verhoogd risico zowel een combinatietest als NIPT. De NIPT bleek op alle fronten beter te presteren (figuur 2). Er waren minder fout-positieve uitslagen (voor trisomie 21: 0,06% bij NIPT versus 5,4% bij de combinatietest) en minder fout-negatieve uitslagen (voor trisomie 21: 0% bij

NIPT versus 0,007% bij de combinatietest). Nadeel van de NIPT bleek wel dat hij in 3% niet lukte. Dit gebeurde vaker bij obese vrouwen (mediaan gewicht van vrouwen bij wie NIPT niet lukte 94 kg versus 66 kg bij wel gelukte NIPT). Een ander bezwaar tegen de NIPT is de hogere prijs: rond de € 500, € 600 voor NIPT versus € 160,- voor de combinatietest. Maar doordat er minder invasieve diagnostiek nodig zal zijn na NIPT en de prijs van de NIPT zelf ook daalt, is de verwachting dat NIPT een goede en kosten-effectieve screeningsmethode zal worden.

Literatuur

Norton, M.E., B. Jacobsson B, G.K. Swamy Gket al. *Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy.* N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.



Figuur 2. Sensitiviteit en specificiteit combinatietest (lichtgrijs) en NIPT (donkergrijs) in studie-cohort. Verhoogd risico bij combinatietest was gedefinieerd als een risico hoger dan 1: 270.

Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN): To treat or not to treat

C.E. van Dijk co-assistent verloskunde en gynaecologie, cluster VUmc

dr. J.A. Louwers AIOS verloskunde en gynaecologie, cluster VUmc

drs. J.W.M. Spruijt gynaecoloog VUmc

Achtergrond

De kans dat een Nederlandse vrouw gediagnosticeerd wordt met een cervixcarcinoom voor de leeftijd van 75 jaar is 0,6% en 0,13% van de vrouwen zal aan deze ziekte overlijden.¹ Plaveiselcelcarcinomen van de cervix ontwikkelen zich volgens duidelijk gekarakteriseerde stadia van premaligne laesies, aangeduid met Cervicale Intraepitheliale Neoplasie (CIN), gegradueerd van 1 tot 3.² Wanneer wordt gekeken naar het relatieve risico van progressie naar cervixcarcinoom wordt CIN1 als een laaggradige laesie geclassificeerd en CIN2 en CIN3 als hooggradige laesies.

Het cervixcarcinoom ontstaat door een persisterende infectie met het hoogrisico humaan papillomavirus (hrHPV).³ Het proces van een hrHPV-infectie tot cervixcarcinoom neemt ongeveer twaalf tot vijftien jaar in beslag.⁴ In Nederland worden vrouwen met een verdenking op cervixafwijkingen, bijvoorbeeld na afwijkende cervixcytologie, doorgestuurd voor colposcopisch onderzoek. Tijdens colposcopie kunnen biopten van de cervix worden genomen voor histologische evaluatie.

In de huidige richtlijn *Cervicale Intra-epitheliale neoplasie (CIN)* van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) staat dat in principe een CIN1 niet wordt behandeld en een CIN2 of 3 wel, bij voorkeur middels lisexcisie (Large Loop Excision of the Transformation Zone: LLETZ).⁵ Ook de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP) adviseert in haar praktijkrichtlijn een CIN1 expectatief te laten met follow-up en een CIN2 of hoger te behandelen middels een lisexcisie.⁶ Tenslotte vermeldt ook de in 2012 herziene *consensus guideline* van de *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)* dat een CIN2 of 3 in principe behandeld dient te worden middels een lisexcisie.⁷

Hoewel een lisexcisie regelmatig wordt uitgevoerd, is deze ingreep niet zonder risico's. Beschreven complicaties zijn het ontstaan van een nabloeding of een

infectie, darmletsel, een hoger risico op vroeggeboorte of PPRM bij zwangerschap of het ontstaan van een cervixstenose (met fertiliteitsproblemen tot gevolg).⁸⁻¹⁰ Derhalve rees bij ons de vraag of bij een CIN2-laesie ook een expectatief beleid gerechtvaardigd is. Dit heeft geleid tot de volgende PICO.

PICO

Kan bij een CIN2-uitslag volstaan worden met een expectatief beleid?

- P:** Vrouwen met een histologisch bewezen CIN2
- I:** Lisexcisie
- C:** Expectatief beleid
- O:** Primair: Incidentie van cervixcarcinoom

Secundair: aantal lisexcisie's in de controlegroep, morbiditeit van de behandeling.

Zoekstrategie

In Pubmed zochten wij naar een RCT, meta-analyse of review om de zoekvraag te beantwoorden. Daarbij gebruikten wij de volgende zoektermen: "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] AND ("Neoplasm Regression, Spontaneous"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh]).

Dit leverde 421 resultaten op, waarvan er na bestudering van de titel 21 mogelijk van toepassing waren voor onze PICO. Na doornemen van de abstracts waren één RCT en één review representatief. Het gevonden review was echter de *consensus guideline* van de ASCCP uit 2006 die is opgenomen in de richtlijn van de NVOG.

Aangezien wij maar één relevant artikel bij de eerste search hadden gevonden, zochten wij opnieuw in Pubmed. Hierbij gebruikten wij de zoektermen: "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[tiab] AND "Regression"[tiab]. Dit leverde in totaal 442 resultaten op waarvan 60 RCT's en 27 reviews. Echter, na bestudering bleek geen enkel van de gevonden artikelen representatief voor de gestelde vraagstelling.

Opnieuw zochten wij in Pubmed gebruik makend van de zoektermen "CIN2"[tiab] AND "Regression"[tiab]. Dit leverde vijf resultaten op, waarvan één artikel relevant bleek maar in het Frans geschreven was. Daarom wordt het enige relevante artikel, dat in de eerste search werd gevonden, hieronder besproken.

Bespreking

Short-term outcome in cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis.

In het Leonor Mendes de Barros Maternity Hospital in Sao Paulo, Brazilië werd door A.C. Guedes et al. een RCT verricht naar de kortetermijnuitkomsten bij CIN2 en het te volgen beleid.¹¹ In deze studie zijn vrouwen geïncludeerd die na colposcopie in verband met afwijkende cervix cytologie een CIN2 in het biopt bleken te hebben. Zij mochten geen eerdere lixexcisie hebben ondergaan. De vrouwen werden gerandomiseerd in twee groepen. Eén groep die gelijk een lixexcisie onderging en een groep die geen lixexcisie onderging, maar gedurende een jaar vervolgd werd. In totaal zijn 90 patiënten geïncludeerd waarvan 45 in elke arm terecht zijn gekomen. Alle patiënten zijn teruggezien na een follow-up van drie, zes, negen en twaalf maanden waarbij opnieuw cytologie werd afgenomen en een colposcopie werd verricht. Indien tijdens colposcopie progressie van de laesies zichtbaar was of de cytologie progressie suggereerde, zijn ook biopten afgenomen. Het eindpunt van de studie lag na twaalf maanden. Indien dan nog afwijkende cytologie bestond, werd alsnog een lixexcisie verricht.

De uitkomsten van de cytologie en de biopten werden als volgt gedefinieerd: er is sprake van complete regressie indien het normale cytologie betreft en colposcopisch geen afwijkingen worden gezien, of als er geen CIN in een biopt wordt gevonden. Van gedeeltelijke regressie spreekt men indien een pap2 of pap3a1 (ASCUS of LSIL-cytologie) wordt vastgesteld of als CIN1 in een biopt wordt gevonden. Een persistente laesie (geen regressie) wordt gedefinieerd

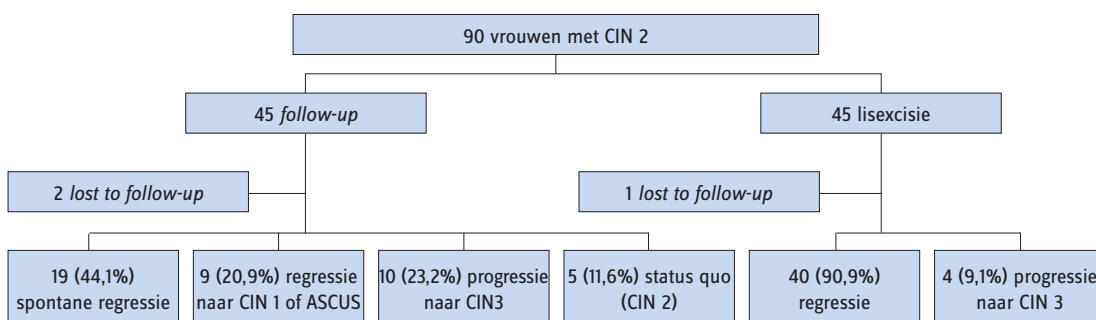
wanneer een CIN2 in het biopt aangetoond wordt. Er is sprake van progressie als het afgenomen biopt een CIN3 of meer laat zien.

Tussen de interventiegroep en de controlegroep zijn geen verschillen in de *baseline* in leeftijd, sexe, ras en aantal rokers gevonden. Van de negentig geïncludeerde vrouwen zijn drie vrouwen geëxcludeerd van data-analyse omdat zij *lost to follow-up* waren, twee in de controlegroep en één in de interventiegroep.

Bij twaalf maanden is in de controlegroep 44,1% van de laesies in spontane regressie gekomen, 20,9% in partiële regressie naar CIN1 of ASCUS, 23,2% laat progressie naar CIN3 zien en 11,6% blijft een CIN2 houden. De kans op regressie stijgt naarmate de tijd verstrijkt, namelijk van 27,3% bij drie maanden tot 44,2% bij twaalf maanden. In de lixexcisiegroep hebben 40 van de 44 vrouwen bij twaalf maanden regressie laten zien (90,9%) tegenover vier vrouwen (9%) die een progressie hebben naar CIN3 en dus opnieuw een lixexcisie nodig hadden. De excisie van de laesie blijkt 3,36 keer (HR) een effectiever resultaat in regressie van CIN2 te hebben met een 95% BI of 1,89-6,00 ($p < 0,01$) in vergelijking met de prospectieve follow-up. Indien aangepast voor potentiële confounders is de *hazard ratio* (HR) 3,66 (BI 95% 2,02-6,64 ($p < 0,01$)).

Naast de gegevens uit deze RCT is er een aantal retrospectieve en prospectieve cohortstudies beschikbaar die deels ook worden genoemd in het artikel van Guedes et al. De resultaten uit de beschikbare studies zijn samengevat in tabel 1.

De besproken studie en daarnaast de literatuur uit tabel 1 bevestigt dat regressie van CIN2 frequenter voorkomt dan progressie. De meerderheid van deze grote cohortstudies is uitgevoerd bij patiënten met cytologie suggestief voor matige dysplasie, gevolgd door *follow-up* met periodieke cytologie en biopten wanneer cytologie progressie had gedetecteerd. Deze data impliceren dat het gedrag van de meeste CIN2 laesies veel meer lijkt op een CIN1 dan op een CIN3.



Flowchart 1. Resultaten na follow-up en lixexcisie ¹¹

Tabel 1. Geselecteerde cohortstudies naar spontaan beloop van CIN graad 2. (11 met aanvullingen)

Auteur (jaar)	Aantal vrouwen	Diagnostische criteria	Follow-up (lengte)	Regressie tot normaal (%)	Persisteren (%)	Progressie naar CIN3 of meer (%)
Nasiell et al. (1983)	984	Cytologie	50-78 maanden	54	16	30
De Brux et al. (1983)	762	Cyto- en histologie	42 maanden	39	44	17
Bibbo et al. (1989)	78	Cyto- en histologie	1-17 jaar	26	60	14
Weaver et al. (1990)	21	Cyto- en histologie, HPV-test	27 maanden	43	48	9
Kataja et al. (1992)	67	Cyto- en histologie	60 maanden	54	24	19
Holowaty et al. (1999)	4645	Cytologie	13 maanden	33 in 2 jaar 63 in 5 jaar		16 in 2 jaar 25 in 5 jaar
Yokoyama et al. (2003)	71	Cyto- en histologie, HPV-test	1-57 maanden	39	45	15
Castle et al. (2009)	397	Cytologie en HPV-test	24 maanden	40	-	-
Guedes 2010 (24)	90	Cyto- en histologie	24 maanden	44	12	23
Monteiro 2010 (25)	147	Cyto- en histologie	24 maanden	71	-	-
Mosicki 2010 (31)	95	Cyto- en histologie	36 maanden	68	17	15
Discacciati 2011 (50)	50	Cyto- en histologie	12 maanden	74	2	24
Ho 2011 (45)	63	Histologie	12 maanden	76	19	5
Wang 2013 (46)	30	Cyto- en histologie	6 jaar	56	4	16
Zhang 2014 (26)	181	Cyto- en histologie	5 jaar	65	9	26

De resultaten van de besproken RCT zijn in overeenkomst met deze cohortstudies.

Discussie

CIN2 is een lastige pathologische diagnose om te stellen en frequent komt misclassificatie voor. Het verschil tussen een CIN1 en CIN3 wordt zelden gemist. Maar het verschil tussen een milde CIN2 en CIN1 aan de ene kant of juist een ernstige CIN2 bijna CIN3 aan de andere kant, maken het lastig voor pathologen deze goed te interpreteren en is er sprake van een inter observer variatie.¹²⁻¹⁴

Deze studie bevestigt dat excisie van CIN2 laesie meer dan 3x zo effectief is in het bereiken van regressie dan alleen follow-up. Daarentegen moeten we beseffen dat met biopten bevestigde CIN2 laesies binnen 12 maanden regressie kunnen vertonen. Daarbij bevestigt de literatuur dat regressie bij een CIN2 meer frequent voorkomt dan progressie (zie tabel 1). Echter, goede follow-up is dan essentieel. Mogelijk heeft in deze studie verwijdering van de aanwezige CIN2 laesie door middel van (herhaalde) biopten ook een rol gespeeld.

In de landen om ons heen worden vaker dan bij ons ook uitstrijkjes gemaakt bij jongere vrouwen (onder de 30 jaar). Dit heeft als gevolg dat deze vrouwen ook vaker in de besproken studies geïnccludeerd zijn. Mogelijk vertonen CIN2 laesies bij jongere vrouwen eerder regressie dan bij oudere vrouwen. Daarnaast kan mogelijk de hrHPV status leiden tot een betere differentiatie van laesies die in regressie zullen gaan. Er zijn er aanwijzingen dat een CIN2 laesie positief voor hrHPV 16 minder vaak regressie zal vertonen.¹⁵

Conclusie en aanbeveling

Concluderend kan bij een CIN2 laesie overwogen worden, afhankelijk van patiëntenkarakteristieken zoals bijvoorbeeld zwangerschapswens, te volstaan met follow-up met cytologie en colposcopie, omdat uit onderzoek blijkt dat circa 40-50% van de CIN2 laesies complete remissie vertoont. Ons advies zou dan ook zijn om deze vrouwen met een CIN2 laesie de mogelijkheid te bieden expectatief te blijven, uiteraard wel met gedegen follow-up. Vooral bij vrouwen in de fertiele levensfase moeten de gevolgen van een liexcisie versus afwachten goed worden afgewogen. Indien expectatief beleid wordt gevoerd, is het aanbevolen ten minste elke 6 tot 12 maanden follow-up te verrichten middels in ieder geval cytologie met een minimale follow-up periode van 2 jaar. Indien de hrHPV status en eventueel het type bekend is, kan dit worden meegenomen in de risico analyse. Van belang is de behandeling te individualiseren en alle risicofactoren per vrouw goed in kaart te brengen.

Literatuur

1. Fu, Y. & J. Reagan, *Pathology of the uterine cervix, vagina and vulva*. 288-335. 1989. Philadelphia: W.B. Saunders and Co.
2. McCredi, M.R., K.J. Sharples, C. Paul et al. *Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol 2008 May; 9 (5): 425-34.
3. Walboomers, J.M.M., C.J.L.M. Meijer, R.D.M. Steenbergen et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol 1999;189:12-9
4. Snijders, P.J.F., R.D.M. Steenbergen, D.A.M. Heideman et al. *HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and*

- clinical implications.* J Pathol 2006 Jan;208(2): 152-64.
5. *Intergraal Kankercentrum Nederland 2004.* Beschikbaar op: www.oncoline.nl. Werkgroep Oncologische Gynaecologie, landelijke richtlijn versie: 1.1, goedgekeurd op 29-09-2004.
 6. *Nederlandse Vereniging voor Pathologie 2012.* Beschikbaar op: www.payhology.nl. Commissie Cytologie, Praktijkrichtlijn 3.2, goedgekeurd op 12-01-2012.
 7. Massad, L.S., M.H. Einstein, W.K. Huh et al. *2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.* Obstet Gynecol 2013 Apr;121(4):829-46.
 8. Dunn, T., V. Ginsburg & D. Wolf, *Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review.* Gynecol Oncol 2003 Sep;90:577-580.
 9. Baldauf, J.J., M. Dreyfus, J. Ritter et al. *Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization.* Obstet Gynecol. 1996 Dec; 88(6): 933-8.
 10. Houliard, S., F. Perrotin, F. Fourquet et al. *Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Sep 10; 104 (2): 144-7.
 11. Guedes, A.C., L.C. Zeferino, K.J. Syrjänen et al. *Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis.* Anticancer Res. 2010 Jun;30(6):2319-23.
 12. Pretorius, R.G., W.H. Zhang, J.L. Belinson et al. *Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse.* Am J Obstet Gynecol 2004 Aug;191(2):430-4.
 13. Stoler, M.H. & M. Schiffman, *Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from ASCUS-LSIL Triage Study.* JAMA 2001 Mar 23;285(11):1500-5.
 14. Wentzensen, N., R.E. Zuna, M.E. Sherman et al. *Accuracy of cervical specimens obtained for biomarker studies in women with CIN3.* Gynecol Oncol 2009 Dec;115(3):493-6.
 15. Castle, P.E., M.H. Stoler, D. Solomon & M. Schiffman, *ALTS group.* The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology reviewed diagnosis. An ALTS report. Am J Clin Pathol 2007 (127): 805-815.

Samenvatting

In de huidige richtlijn luidt het advies om een CIN2 te behandelen middels een lisexcisie. Deze behandeling is echter niet zonder risico's. Derhalve rees bij ons de vraag of bij een CIN2-laesie ook een expectatief beleid gerechtvaardigd is. Na een uitgebreide *search* vonden wij een relevante RCT. Uit dit onderzoek bleek dat de kans op complete regressie van een histologisch bewezen CIN2 binnen een jaar 44,1% is. De kans op partiële regressie (naar een CIN1 laesie) is in dit onderzoek 20,9%. 23,2% van de vrouwen in dit onderzoek ontwikkelden binnen een jaar een CIN3-laesie. Deze percentages worden ondersteund door data uit andere cohortstudies. Ons advies is dan ook om vrouwen met een CIN2-laesie de mogelijkheid te bieden expectatief te blijven, uiteraard wel met gedegen *follow-up*. Vooral bij vrouwen in de fertiele levensfase moeten de gevolgen van een lisexcisie versus afwachten goed worden afgewogen. Indien expectatief beleid wordt gevoerd, is het aanbevolen ten minste elke zes tot twaalf maanden *follow-up* te verrichten middels in ieder geval cytologie met een minimale *follow-up* periode van twee jaar.

Trefwoorden

CIN, CIN2, cervixcarcinoom, progressie, regressie, *follow-up*, lisexcisie, *randomised controlled trial*

Summary

In the current guideline it is advised to treat women with a CIN2 lesion with a LEEP (Loop Electrical Excision Procedure). However, this treatment is not

without risks. Therefore we wondered if expectant management of a CIN2 lesion could be justified. After an extensive search we found one relevant RCT. In this study, the chance of complete remission of a CIN2 lesion within one year was 44.1%. The chance of partial remission (to a CIN1 lesion) was in this study 20.9%. 23.2% of the women in this study developed a CIN3 lesion within one year. These percentages correspond with the data from other cohort studies. Our advise would be to offer women with a CIN2 lesion the option of expectant management, with a solid follow-up regime. Mainly for women who want to become pregnant the effect of an excisional procedure versus expectant management should be considered. If a woman chooses expectant management, it is advised to follow her up every 6-12 months with at least cervical cytology with a minimal follow-up period of two years.

Keywords

CIN, CIN2, cervix carcinoma, progression, regression, *follow-up*, LLETZ, randomised controlled trial

Correspondentieadres

dr. J.A. Louwers, *AIOS Verloskunde en Gynaecologie, cluster VUmc*
e ja.louwers@vumc.nl

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. J.A. Louwers neemt deel aan de commissie CIN-richtlijn.

Handboek psychiatrie en zwangerschap

dr. M.G. van Pampus *perinatoloog Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam*

Dit 500 pagina's tellende boek is geschreven door 79 Nederlandse en Vlaamse experts met specifieke kennis op het gebied van zwangerschap en psychiatrie. Het is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de begeleiding en behandeling van psychisch kwetsbare zwangere vrouwen. Maar dat niet alleen, ook de psychische aspecten van infertiliteit en geassisteerde voortplanting komen in een apart hoofdstuk naar voren met heldere adviezen zoals het vragen naar psychopathologie, psychosociale factoren en medicatie en het geven van adviezen over hoe om te gaan met stress tijdens deze behandelingen.

In het zeer gestructureerd opgezette boek is elke psychiatrische aandoening beschreven. Prevalentie, beschrijving van het ziektebeeld, diagnostiek en behandelingsmogelijkheden worden per diagnose beschreven. Elk hoofdstuk eindigt met praktische aanbevelingen en adviezen.

Preventie, vroege herkenning en multidisciplinaire aanpak van deze problematiek worden systematisch en helder beschreven. Het gebruik van drugs, alcohol, roken en psychofarmaca en de effecten hiervan op zwangerschapsuitkomsten zoals abortus, IUVD, vroeggeboorte, geboortegewicht, diabetes, hypertensieve aandoeningen, kunstverlossing, sectio caesarea, fluxus, aangeboren afwijkingen langetermijneffecten op de kinderen komen uitgebreid aan bod. Daarnaast zijn er interessante hoofdstukken zoals over *infant mental health*.

Aan baringspijn wordt een apart hoofdstuk gewijd. Ook de psychopathologie van de vader, transculturele aspecten, maternale suïcide en seksueel geweld worden in aparte hoofdstukken beschreven.

Tot slot worden juridische en ethische aspecten beschreven in relatie met psychiatrie, perinataal beleid en ethiek van prenatale kinderbescherming.

Kortom het is een geweldig boek, waarvan de titel de lading niet dekt, want het is veel meer dan alleen psychiatrie en zwangerschap. Een aanrader voor arts-assistenten, huisartsen, gynaecologen, kinderartsen, verloskundigen en eigenlijk iedereen die in de geboortezorg werkt



Handboek psychiatrie en zwangerschap
redactie Mijke Lambregtse-van den Berg,
Inge van Kamp, Hanneke Wennink
uitgeverij De Tijdstroom
isbn 97 890 58982 69 8 | 502 blz.
eerste druk | gebonden | januari 2015
prijs € 58,-

