

ntog 2016

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Vroeggeboortestudies
Ovariumcarcinomen op echo
Fertiliteitspreservatie bij kanker
Vena ovarica trombose oorzaak buikpijn
Zwangerschap in katabole fase
Acute buik

OVERACTIEVE BLAAS: HET IS TIJD OM AAN IETS ANDERS TE DENKEN

- **Betmiga is innovatief en werkt anders dan anticholinergica¹**
- **Betmiga is effectief op de symptomen van OAB^{2,3}**
- **Betmiga wordt goed verdragen; onder andere percentage droge mond op placeboniveau^{1,3}**

Colofon

V. Mijatovic, hoofdredacteur (e mijatovic@ntog.nl)
W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie
B.B. van Rijn, voorzitter deelredactie perinatologie
R.M.F. van der Weiden, voorzitter deelredactie voortplantingsgeneeskunde
S.J. Tanahatoc, redacteur voortplantingsgeneeskunde
J.W. Ganzevoort, redacteur perinatologie
F. Vernooij, gynaecoloog-epidemioloog, redactie BOBT
J.W. Nijkamp, namens de NVOG
J.W.M. Aarts, namens VAGO, webredacteur
S. Schoenmakers, namens VAGO, webredacteur
J. van 't Hooft, redacteur Crown Initiative
A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

DEELREDACTIES

E.A. Boss, rubrieksredacteur NOBT
S.F.P.J. Coppus, rubrieksredacteur NOBT
J.J. Duvekot, perinatoloog
K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
A.C.J. Ravelli, epidemioloog
W.B. de Vries, kinderarts-neonataloge
W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog-seksuoloog
R.P. Zweemer, gynaecologisch oncoloog
Judith Horenblas, rubrieksredacteur UNO
Chantal Dietrich, rubrieksredacteur UNO
G.H. de Wet, redigeren abstracts

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
mw. 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 2016 # 3 verschijnt op 2 april 2016.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerdigd 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

Foto Dreamstime

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Astellas | *Betmiga*
Gedeon Richter | *Esmya*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 108 **In een kwaad daglicht**
dr. Velja Mijatovic, *hoofdredacteur*

NVOG-bestuur

- 109 **Adaptief vermogen**
prof. dr. J.J.M. van Lith

Actueel

- 110 **Conferentie Afstand ter adoptie | Nieuw NVOG-project: de Kennisagenda**

Achter het nieuws

- 112 **Voordelen farmaceutische facilitatie seksuele opwindbaarheid marginaal**
prof. dr. Willibrord Weijmar Schulz

Boekbespreking | Ingezonden | Kort

- 114 **Beginnen bij het begin | Buttonhole injury | NTOG stakeholdersdag | Rectificatie reprise**

Oorspronkelijke artikelen

- 116 **Cruciale uitkomsten voor vroeggeboortestudies**
drs. Janneke van 't Hooft
- 119 **Kwart ovariumcarcinomen niet onderkend op echo**
mr. drs. E.M.J. Meys, dr. J. Kaijser, prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen et al.
- 125 **Fertilitateitspreservatie bij kanker: de eerste ervaringen in het UMCU**
dr. A.M.E. Bos, M.M.J. Burgers, prof. dr. B.C.J.M. Fauser
- 132 **Een zeldzame oorzaak van buikpijn post-partum: vena ovarica trombose**
drs. M.C. Verwijs, dr. G.G. Bon, drs. E.J. Roos
- 136 **Zwangerschap in katabole fase gecontraïndiceerd?**
R. Out MSc, dr. J.F.M. Molkenboer, dr. W.H. van Houtum
- 138 **Acute buik tijdens à terme zwangerschap**
T.S. Schoot BSc, drs. I.M.A. van Dooren

Column Mieke Kerkhof

- 143 **Kop d'r veur hol'n**

Belangwekkend Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 144 **Therapeutische vaccinatie tegen cervicale laesies | Tranexaminezuur: minder bloedverlies bij hysterectomie | Metformine panacee voor obese zwangere?**
dr. Flora Vernooij *redactie*

Focus op Historie

- 146 **Rodebloedcelimmunisatie: een fascinerende geschiedenis**
prof. dr. H.H.H. Kanhai, prof. dr. J. Bennebroek Gravenhorst

PICO Bello

- 149 **MS, zwangerschap en menopauze: nieuwe therapeutische mogelijkheden?**
D.A. Aben BSc, prof. dr. M.Y. Bongers, drs. O. Rijdsijk

Update Nederlands Onderzoek

- 154 **Gezond werken tijdens zwangerschap | PEOPLE | MisoREST**
drs. Chantal Diedrich, drs. Judith Horenblas *redactie*

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. Zij stelt zich als doel de leden van de NVOG en andere specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de gynaecologie, perinatologie en voortplantingsgeneeskunde, 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.



In een kwaad daglicht

dr. Velja Mijatovic hoofdredacteur

De anticonceptiepil is een van de grote uitvindingen van de twintigste eeuw, die in de volksmond al snel 'de pil' ging heten. Door de pil werd seksualiteit losgekoppeld van de voortplanting, vrouwen kregen meer zeggenschap over hun leven en de feministische beweging kreeg de wind in de zeilen. Maar hoe zag het leven eruit voor de pil? Tot de jaren 60 waren anticonceptiemiddelen schaars. Abortus bestond officieel niet en werd illegaal verricht. Seks voor het huwelijk was taboe en ongetrouwd zwanger worden was een grote schande. Het zal u dan ook niet verbazen dat Nederland in het pre-piltijdperk daardoor nog hoge geboortecijfers had.

Na de Tweede Wereldoorlog groeide de behoefte aan een betere wijze van geboorteregeling. In 1953 constateerde Gregory Pincus dat progesteron de ovulatie in konijnen remde. In vervolgonderzoek toonde hij aan dat zwangerschap bij de mens betrouwbaar voorkomen konden worden door een combinatiepil. Enkele jaren later, in 1960, werd de eerste anticonceptiepil, Enovid™, door de FDA goedgekeurd. Enovid werd overigens niet als anticonceptiemiddel, maar als medicijn voor vrouwen met een cyclusstoornis geregistreerd. De theorie hierachter was dat het tijdelijk 'stillegen' van de ovulatie, met behulp van de pil, de eierstokken tot 'rust' zou brengen. Wanneer een vrouw na enkele maanden stopte met de pil zou haar cyclus weer regelmatig verlopen.

Met de komst van de pil kreeg de vrouwenemancipatie een enorme impuls. Vrouwen hadden ineens veel meer vrijheid om hun leven anders in te richten dan het tot dan toe gebruikelijk was. Vrouwen streden voor een eerlijker verdeling van huishoudelijk werk en betaalde banen. Daarbij paste de pil perfect in de filosofie van de tweede feministische golf waarbij 'baas in eigen buik' de strijdkreet was. In 1972 werd de pil in het ziekenfondspakket opgenomen en negen jaar later werd vervolgens de Abortuswet aangenomen waarmee een eind kwam aan de tweede feministische golf.

Al met al maakte de pil in de westerse wereld seks zonder zwangerschap mogelijk. Dit met alle maatschappelijke gevolgen van dien, voor de rechten en vrijheden van vrouwen en voor de zelfbeschikking van (echt)paren. Hoe groot kan dan het contrast zijn als je in de media verneemt dat de pil door Islamitische Staat (IS) wordt gebruikt om vrouwen te onderdrukken in het kader van seksuele slavernij.¹ Deze diabolische toepassing van de pil komt voort uit de IS regel dat een man er zeker van moet zijn dat zijn

slavin niet zwanger is ten tijde van de misbruik. Mocht de slavin onverhoopt zwanger raken dan is gedwongen abortus toegestaan. Zodra de baarmoeder weer leeg is, is seksueel misbruik weer geoorloofd. Dit geldt ook voor kindslaven mits er geen zwangerschappen optreden. Ook binnen de islamitische wereld is veel verontwaardiging ontstaan als reactie op deze afschuwelijke praktijken van IS. Dit heeft er toe geleid dat meer dan honderd islamitische theologen zich hiervan hebben gedistantieerd en recent een protestbrief naar IS-leider Abu Bakr al-Baghdadi hebben gestuurd. Helaas, zonder resultaat. Dat dit gruwelijke nieuws uit het IS-kalifaat onze aandacht heeft is terecht. Echter, het moet ons niet doen vergeten dat de omgang met ongewenste zwangerschap op mondiaal vlak nog steeds een groot gezondheidsprobleem is. De WHO schat dat van de 42 miljoen zwangerschappen die elk jaar worden afgebroken door abortus er 20 miljoen onder onveilige omstandigheden en in een ongunstig sociaal en wettelijk klimaat plaatsvinden, waardoor ongeveer 70.000 doden per jaar vallen als gevolg van infectie en bloedingen. Schattingen spreken van 6,9 miljoen vrouwen die ernstige morbiditeit ondervinden na illegale abortus.² Uiteindelijk vertaalt zich dit ook in hoge zorgkosten (\$ 232 miljoen in 2014) voor derde wereld landen die al kampen met zeer krappe budgetten.³ Hoe anders is het gesteld in Nederland. Internationaal behoren wij al jaren tot de landen met de laagste abortuscijfers en veiligste abortushulpverlening. Om dit te bereiken is veel werk verzet ten aanzien van wetgeving, seksuele voorlichting en beschikbaar stellen van effectieve geboorteregeling. De pil heeft daarin een belangrijke rol gespeeld. Het is dan ook buitengewoon cynisch dat door de mensonterende praktijken van IS de pil letterlijk in een kwaad daglicht is komen te staan. Dit heeft Pincus nooit voor ogen gehad met zijn geesteskind. Een vinding die mijns inziens een Nobelprijs waardig was maar die Pincus nooit heeft mogen ontvangen.

Referenties

1. Callimachi R. *To maintain supply of sex slaves, ISIS pushes birth control*. New York Times, March 12, 2016.
2. Singh S et al., *Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries*, BJOG, 2015, doi:10.1111/1471-0528.13552.
3. Singh S et al., *Adding It Up: The Costs and Benefits of Investing in Sexual and Reproductive Health 2014*, New York: Guttmacher Institute, 2014.

Adaptief vermogen

prof. dr. J.J.M. van Lith vice-voorzitter NVOG

"De zorgvraag verandert. We worden steeds ouder en hebben vaak meerdere chronische aandoeningen. Tegelijkertijd worden we mondiger en willen we in toenemende mate de regie hebben over onze eigen gezondheid en zorg. Zorg en behandeling komen in het teken te staan van het stimuleren, herstellen of in ieder geval zoveel mogelijk behouden van de mogelijkheden om te kunnen functioneren en participeren. We leven in een snel veranderende en complexer wordende samenleving. De veranderende zorgvraag in combinatie met maatschappelijke en technologische ontwikkelingen, evenals de transities in de zorg die nu al zijn ingezet, stellen nieuwe eisen aan het handelen van professionals. Dit vraagt om een andere toerusting en een ander gedrag van professionals én burgers."¹

'Those who cannot change their minds, cannot change anything'

(George Bernard Shaw)

Vanaf het moment dat ik mijn opleiding in 1992 in het OLVG startte ben ik er van overtuigd dat gynaecologen een fantastische eigenschap bezitten: *we can change our minds*. Dit komt sterk naar voren in onze opleiding. Continu innoveren we onze opleiding. Niet slechts ingegeven door de onderwijskundige ontwikkelingen, nee, veel meer door onze maatschappelijke betrokkenheid. Al lang voor de introductie van competentiegerichte opleiden, rekte een van mijn opleiders zijn armen eens goed uit en oerde: 'wachtkamers zijn niet meer van deze tijd, een patiënt hoort niet te wachten'. Vanuit die gedachte sprak hij over 'organisatie van je spreekuur' en over 'communicatie met de patiënt'. Dit vertaalde zich binnen onze vereniging naar de curriculum herziening HOOG in 2005 en naar BOEG in 2012.

In de aanloop naar BOEG hebben we een 'brede maatschappelijke NVOG-discussie' gevoerd. Actief bespraken we hoe de toekomst van de (gynaecologische) zorg er uit zou zien: concentratie en spreiding. We vroegen anderen in een stakeholdersanalyse (patiënten, bestuurders, huisartsen, verloskundigen, etc) wat ze van 'de gynaecoloog' vonden en waar we aandacht aan zouden moeten geven. Uitkomst, kort

door de bocht: ...diagnostisch breed, therapeutisch smal...

BOEG is het eerste curriculum van de medische vervolgoopleidingen dat *entrusted professional activities* (de thema's) introduceert. Hier ligt ook de kern van de individuele ontwikkeling van de AIOS. Wij hebben een fantastisch opleidingsplan, flexibel, individueel gericht en, mogelijk het meest belangrijk, sterk gericht op de ontwikkeling van het adaptief vermogen.

In *Opleiden is vooruitzien*, de visie op de opleiding tot medisch specialist van de FMS², wordt dit laatste nadrukkelijk benoemd. Gebaseerd op de verwachte zorgvraag, zijn in deze visie een aantal specialisme-overstijgende aanbevelingen voor opleiden gedaan.

Ik zie om mij heen dat de medisch-specialist steeds meer de neiging heeft tot subspecialisatie. Sterker, zelfs huisartsen beginnen zich te specialiseren. Dit staat haaks op de verwachte behoefte in 2030; juist meer generalisme is nodig en relevant. Een flinke renovatie van de medische vervolgoopleidingen is in mijn ogen noodzakelijk. De afgelopen tien tot vijftien jaar hebben we vanuit ons eigen specialisme geïnnoveerd. Daar kunnen we trots op zijn, maar nu is het belangrijk navelstaren te voorkomen. Het wordt hoog tijd over de grenzen van de medisch-specialismen heen te stappen en actief de discussie te starten hoe de medisch-specialist voor 2030 op te leiden. Het uitstekende en lezenswaardige rapport *Securing the future of excellent patient care* geeft een goed handvat: *Broad based specialty training..., Specialties will be grouped together characterized by patient care themes...*.

Subspecialisten moeten er zijn. Ik kan niet goed uitleggen waarom vanuit vele moederspecialismen subspecialisten in min of meer hetzelfde aandachtsgebied worden opgeleid. Dit leidt tot grote multi-disciplinaire teams en besprekingen. Tevens tot opleiding van andere professionals (*physician assistants*, ziekenhuisartsen, verpleegkundig specialisten) die ook weer een eigen rol in het grote team krijgen. Ook hier tijd om eens *out of the box* het gesprek met elkaar aan te gaan. Groeperen van subspecialismen en bijbehorende opleidingen ligt voor de hand.

Opleiden gericht op het adaptief vermogen van de AIOS is een van de niet-uitgesproken en niet-uitgesproken pijlers van ons curriculum BOEG. Dit maakt onze opleiding krachtig. De AIOS hebben en nemen



veel ruimte voor ontwikkeling, die juist breder moet zijn dan het aanleren van het 'technische trucje'. *De zorgvraag verandert... Dit vraagt om een andere toerusting en een ander gedrag van professionals....* 'Tel je bekwaamheidsverklaringen op en je bent gynaecoloog'. Dat was gelukkig niet de uitkomst van de themamiddag in januari j.l. over BOEG (zie samenvatting op de NVOG-site bij Concilium). Zorg juist dat de professionele ontwikkeling centraal staat. Rondom het thema differentiatie, met als risico erg veel focus op inhoud, kwam helder naar voren dat aandacht voor leiderschap, management en organisatie, onderwijs etc. breed gedragen wordt. Kortom aandacht voor het adaptief vermogen is er in de opleiding. Historisch hebben we laten zien als gynaecologen in staat te zijn de maatschappelijke ontwikkelingen goed te kennen en te kunnen vertellen. Toch ligt er nu een grotere uitdaging: *over de grenzen van ons eigen specialisme heen, invulling te geven aan een opleiding waarin generalisme en subspecialisme in balans zijn. Let's change our minds.*

Literatuur

1. Naar nieuwe zorg en zorgberoepen. De contouren. Zorginstuut Nederland. 2015.
2. Opleiden is vooruitzien. Visie op de opleiding tot medisch specialist. Federatie Medisch Specialisten. 2016.
3. Securing the future of excellent patient care. General Medical Council UK. 2013.

Landelijke conferentie Afstand ter Adoptie

Rond het thema Afstand ter adoptie zijn diverse ontwikkelingen gaande. Zo zijn door de transitie Jeugdzorg nieuwe partijen betrokken en brengt de begeleiding van vluchtelingen met een voornemen tot afstand specifieke vragen met zich mee.

Tijdens de conferentie 'Afstand ter Adoptie' gaan we op deze ontwikkelingen in. In presentaties en deelsessies krijgt u informatie over ondermeer: de procedure Afstand ter Adoptie, de begeleiding bij afstands-zaken, hulpverlening aan vrouwen met trauma of psychiatrische problematiek en de rechten van de biologische vader/verwekker. Daarnaast kunt u tijdens de conferentie casussen uitwisselen, dilemma's bespreken en luisteren naar verhalen van persoonlijk betrokkenen.

Doelgroep: professionals werkzaam bij Jeugdzorg, Pleegzorg, maatschappelijk werk, Raad voor de Kinderbescherming, gynaecologie, verloskunde, rechtspraak.

Datum: 26 mei 2016, 10.00-16.00 uur

Locatie: Seats 2 Meet, Amersfoort

Website: fion.nl/conferenties

Een belangrijk nieuw NVOG-project: de Kennisagenda

De NVOG wil met u allen het strategisch meerjarenplan de 'NVOG-kennisagenda' tot stand te brengen. Als wetenschappelijke vereniging hebben we een gezamenlijke verantwoordelijkheid om de zorg voor de aan ons toevertrouwde patiënten te verbeteren. U kent het succesvolle programma van de zorgevaluatie, de vele doelmatigheidsstudies die we met ons befaamde Consortium (inmiddels 2.0) hebben uitgevoerd en nog uitvoeren. De resultaten, vaak gepubliceerd in toptijdschriften, worden gebruikt om richtlijnen te verbeteren en te implementeren. Vervolgens wordt aan de hand van indicatoren en visitaties gecontroleerd of de zorg daadwerkelijk verbetert. Dit continue proces heet de kwaliteitscirkel.

Tot op heden is vooral gewerkt aan kwaliteitsbeleid door middel van richtlijn- en indicatorontwikkeling, jaarlijks prioriteren van doelmatigheidsprojecten ten behoeve van ZonMw-financiering en middels regionale organisatie het versterken van het NVOG Consortium. Het is nu tijd voor een volgende stap: het samenstellen van een meerjaren NVOG-kennisagenda. Dit is voor onszelf nuttig, maar er is vooral ook veel behoefte aan zo'n document bij de andere partijen die zich voor de kwaliteit en het onderzoek in ons vak interesseren, zoals VWS, ZonMw, verzekeraars en patiëntenorganisaties.

De kerngedachte achter de kennisagenda is dat we de beperkte middelen (tijd, menskracht, geld) zo efficiënt mogelijk willen besteden aan daadwerkelijke verbetering van onze zorg. Als we met elkaar, en in nauwe samenwerking met patiënten, overheid en verzekeraars vaststellen welke (onderzoeks)vragen we willen oplossen, welke het meest urgent zijn, met de grootste impact op de kwaliteit van zorg, dan wordt daarmee de kans op steun voor deze studies door alle partijen aanzienlijk groter.

Het gaat in de NVOG-kennisagenda niet alleen over zorgevaluatie en doelmatigheidsprojecten. Alle belangrijke vragen, ook die waarvoor nog basaal en translationeel onderzoek nodig is, kunnen in de lijst worden opgenomen. Een essentieel doel van de breedgedragen lijst is dat we bij subsidieaanvragen voor specifieke studies kunnen verwijzen naar een van de vragen in de lijst, en daarmee voor de geldverstrekker direct duidelijk maken dat de studie urgent en belangrijk is en een groot draagvlak heeft.

De basis van de kennisagenda wordt gevormd door een lijst van de belangrijkste en meest urgente onderzoeksvragen in ons vak. De vele lezers van

onze kennisagenda willen daarbij heel graag duidelijk ('transparant') kunnen zien hoe deze lijst tot stand gekomen is. Zij willen er van overtuigd zijn dat er binnen onze vereniging en bij onze patiënten, een groot draagvlak is voor de onderwerpen in de lijst. Beschrijving van het proces van totstandkoming is, naast de lijst zelf, een integraal onderdeel van de kennisagenda.

Het NVOG-bestuur heeft samen met vertegenwoordigers uit de kwaliteitscirkel een projectgroep samengesteld met hierin leden uit de kwaliteitscirkel en de Koepels kwaliteit en wetenschap. De projectgroep zal onder leiding van dr. M.A. Oudijk het proces van totstandkoming van de NVOG-kennisagenda begeleiden. De concrete vraag die we nu aan u, NVOG-leden, hebben, is om uw kennis en ervaring in te zetten bij het formuleren van de thema's voor onderzoek:

- Formuleer vanuit uw ervaring, aandachtsgebied of specifieke kennis de voor u belangrijkste kennislacune in ons vak, bij voorkeur in de vorm van een vraag. U kunt maximaal drie vragen indienen.
- U kunt uw vragen digitaal indienen op: <https://nl.surveymonkey.com/r/NVOGKennisagenda>
- De deadline voor het indienen is 11 april 2016.

Wie doen nog meer mee?

Vanuit de Koepel kwaliteit heeft een werkgroep zich gebogen over onze richtlijnen en heeft de onderdelen die gebaseerd zijn op *evidence level 3* of lager op een rij gezet. Per definitie zijn dit kennislacunes die om goed onderzoek vragen. U hoeft dus niet de richtlijnen door te spitten op zoek naar lacunes.

De projectgroep gaat de bij die vakgebieden bekende patiëntenverenigingen via de NPCF uitnodigen om hun belangrijkste vragen te formuleren

Binnen de regio's zullen de huidige onderzoeklijnen in kaart worden gebracht.

Hoe worden de thema's bepaald?

Alle door u ingediende vragen zullen worden gebundeld door de betreffende pijler en tijdens een plenaire bijeenkomst, op 1 juni 2016, waar ieder vakgebied binnen de NVOG en afgevaardigden van patiëntenverenigingen zijn vertegenwoordigd, worden besproken.

De thema's voor de NVOG-kennisagenda zullen worden bepaald en de onderwerpen die leiden naar een onderzoeksvraag geprioriteerd.

Vragen of opmerkingen?

Neem contact op met projectleider NVOG-kennisagenda, dr Martijn Oudijk, of beleidsondersteuner Karin van 't Wout, via email: wetenschap@nvog.nl

O wee

Kist

In mijn hoedanigheid als gynaecoloog-oncoloog vraag ik regelmatig een CT-scan aan. Op het aanvraagformulier moet onder meer de lengte en het gewicht worden ingevuld. Voor het eerst in mijn lange carrière is er nu een vrouw die aan mij vraagt: 'Is dat alvast belangrijk voor de kist, dokter?'

Henk ter Brugge (Sophia Ziekenhuis locatie Weezenlanden)

Redactie Ank Louwes en Mieke Kerkhof. Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jzbz.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.

Flibanserin (Addyi®) toegelaten door FDA

Voordelen farmaceutische facilitatie seksuele opwindbaarheid marginaal

prof. dr. Willibrord Weijmar Schulz

In augustus 2015 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) flibanserin (Addyi®) geregistreerd voor de behandeling van Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) bij premenopauzale vrouwen.¹ Daarmee is Flibanserin het eerste door de FDA goedgekeurde medicijn voor verminderd seksueel verlangen bij vrouwen.

Flibanserin, een serotonine-1A-receptoragonist en -2A-receptor-antagonist, werkt door interactie met bepaalde receptoren voor serotonine, een neurotransmitter die een rol speelt bij de regulatie van stemming, slaap, spijsvertering en vele andere lichaamsfuncties van het lichaam. Het precieze werkingsmechanisme waarmee flibanserin tot verbetering van het seksuele verlangen leidt is niet duidelijk. Wel waarschuwt de FDA voor serieuze bijwerkingen, waaronder hypotensie en syncope. Tijdens het gebruik van flibanserin geldt een absoluut alcoholverbod en is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van de pil en van antischimmelmiddelen. Verder dienen voorschrijvers en apothekers voldoende te zijn opgeleid en gecertificeerd.

Onderzoeksresultaten Jaspers et al.

Tussen de gebruiksters van 100-mg flibanserin en de vrouwen in de placebogroepen was het gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van de voormeting, uitgedrukt in effectsterkte van het aantal bevredigende seksuele ervaringen per maand (SSE) 0,49, met een betrouwbaarheidsinterval (95% CI) van 0,32 tot 0,67. Deze effectsterkte was gebaseerd op zeven geïncludeerde onderzoeken. De effectsterkte van de verandering in het seksueel verlangen, gebaseerd op vier geïncludeerde onderzoeken, gemeten met de *eDiary*, was 1,63 (95% CI, 0,45 - 2,82) en de effectsterkte van de verandering in het seksueel verlangen, gebaseerd op zeven geïncludeerde onderzoeken, gemeten met de FSFI, was 0,27 (95% CI, 0,17 - 0,38).

Deze beslissing van de FDA kwam niet zonder slag of stoot tot stand. Registratie is twee keer eerder door de FDA afgewezen op grond van een ongunstig *risk-benefit* profiel. Uiteindelijk werd met dertien stemmen voor en zes tegen gekozen voor goedkeuring op voorwaarde dat aan bepaalde veiligheidsrestricties zou worden voldaan.²

Vraag is natuurlijk wat er van dit laatste in de praktijk terecht komt. Het laat zich raden dat dit medicament *off-label* gebruikt zal gaan worden door vrouwen die niet aan de formele diagnostische criteria van HSDD voldoen en waarbij omstandigheden aanwezig kunnen zijn die het risico op bijwerkingen aanzienlijk verhogen.

Eind februari 2016 is er in de JAMA een Nederlands-Belgische systematische *review* met meta-analyse gepubliceerd van acht dubbelblindgerandomiseerde placebogecontroleerde *trials* betreffende de effectiviteit en veiligheid van flibanserin voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen bij vrouwen.³ In deze studie zijn twee keer zoveel vrouwen opgenomen als in de overzichtsstudie waarop de FDA haar

De relatieve kans op het beëindigen van onderzoeksdeelname tengevolge van ongewenste verschijnselen was bij de flibanseringebruiksters 2,19 ten opzichte van vrouwen in de placebogroep met een betrouwbaarheidsinterval (95% CI) van 1,50 tot 3,20. De relatieve kans ten opzichte van de placebogroep op duizeligheid was bij de flibanseringebruiksters 4,0 (95% CI, 2,56 - 6,27), de relatieve kans op slaperigheid was 3,97 (95% CI, 3,01 - 5,21), de relatieve kans op misselijkheid was 2,35 (95% CI, 1,85 - 2,98) en de relatieve kans op vermoeidheid was 1,64 (95% CI, 1,27 - 2,13). De gemiddelde scores van de deelnemers voor de ervaren globale verbetering toonden weinig tot geen verandering.

besluitvorming heeft gebaseerd, namelijk 5914 vrouwen uit de US en Canada, maar in deze studie ook vrouwen uit Europa, zowel premenopauzaal als postmenopauzaal. Er werden geen leeftijds- of taalrestricties gesteld. Ook werden drie niet gepubliceerde studies in het onderzoek meegenomen. De *abstract* en *full-text* selectie werden verricht door twee onafhankelijke beoordelaars. Op dezelfde manier werden gegevens verzameld door twee onafhankelijke beoordelaars aan de hand van vooraf vastgestelde regels en met een nauwkeurige documentatie over de besluitvorming. De belangrijkste uitkomstmaten waren: *number of satisfying sexual events* (SSEs), *eDiary sexual desire*, en *Female Sexual Function Index* (FSFI) *desire*. De belangrijkste veiligheidsuitkomsten waren duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid en vermoeidheid.

Jaspers et al. concluderen op basis van hun onderzoeksresultaten dat de behandeling met flibanserin heeft geleid tot één halve seksueel bevredigende ervaring per maand extra, terwijl het risico op duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid en vermoeidheid significant verhoogd is. Deze bevindingen suggereren volgens de auteurs dat de voordelen van flibanserin marginaal zijn, vooral wanneer rekening wordt gehouden met de evident aanwezige bijwerkingen. Zij adviseren dan ook om, alvorens flibanserin op te nemen in richtlijnen en in de klinische praktijk toe te passen, aanvullend onderzoek te doen bij vrouwen in specifieke populaties. Daarbij denken zij aan vrouwen met somatische en psychologische problemen in de voorgeschiedenis, vrouwen die medicatie gebruiken, en vrouwen die vroegtijdig in de menopauze zijn gekomen na het verwijderen van de ovaria.

In 2008 promoveerde Esther Nijland in Groningen op het proefschrift: *Effects of hormone treatment in sexual functioning met als ondertitel: pharmacological intervention and female sexuality: a complex controversial clinical and social issue*. Zij schrijft: "Onderzoek naar seksueel disfunctioneren is een zich ontwikkelend vakgebied. Om behandelresultaten te kunnen meten van welke interventie dan ook op het seksuele functioneren moet eerst vast staan, welk effect voor een vrouw eigenlijk van betekenis is". En ook: "Er moet overeenstemming bereikt worden over de bepalende inclusie- en exclusiecriteria evenals voor de belangrijkste uitkomstparameters ter evaluatie van de effectiviteit van farmacotherapie. En de doelstellingen voor onderzoek moeten een afspiegeling zijn van klinisch relevante uitkomsten en tevens worden ingebed in een biopsychosociaal seksueleresponsmodel voor vrouwen".⁴

Het lijkt erop dat haar opmerkingen nog steeds hout snijden. Iedere seksuoloog zal onmiddellijk beamen



dat, ongeacht de oorzaak die eraan ten grondslag ligt, farmaceutische facilitatie van de seksuele opwindbaarheid alleen van betekenis is als tegelijkertijd ook aandacht wordt besteed aan psychologische en relationele context. Wanneer een vrouw overwegend negatieve of weinig positieve seksuele ervaringen heeft, zullen er maar weinig prikkels zijn die gevoelens van opwindings oproepen.⁵ Naar verwachting zal cognitieve gedragstherapie met expliciete aandacht voor de relationele context en met het focus op het verbeteren van de seksuele opwindings en tevredenheid uitgangspunt moeten blijven voor de behandeling van HSDD. In voorkomende gevallen, en dat betreft de eerder genoemde specifieke populaties, is farmaceutische interventie bij wijze van additionele behandeling geïndiceerd. Om echt vooruitgang te boeken bij de behandeling van HSDD is daarom onderzoek gewenst bij vrouwen in deze specifieke populaties vanuit een biopsychosociaal perspectief. Daarvoor is intensieve samenwerking tussen seksuologen, farmaceutische instellingen en medische instellingen een eerste vereiste.

Referenties

- 1 <http://1usa.gov/1PyaCOZ>
- 2 Wallid, F.G., K.E. Flynn, G. Caleb Alexander *Evaluation of Flibanserin, Science and Advocacy at the FDA*. JAMA (2015);314(9):869-870.
- 3 Jaspers, L., F. Feys, W.M. Bramer, O.H. Franco, P. Leusink, E.T.M. Laan *Efficacy and safety of Flibanserin for the treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in women, a systematic review and meta-analysis*. JMAA Intern Med. Doi: 10.1001/jamainternmed.2015. Published online February 29, 2016
- 4 Nijland, E.A., S.R. Davis, E.T.M. Laan, W.C.M. Weijmar Schultz *Female sexual satisfaction and pharmaceutical intervention: a critical review of the drug intervention studies in female sexual dysfunction*. J Sex Med. 2006;3:763-777
- 5 Both, S., E.T.M. Laan, W.C.M. Weijmar Schultz *Stoornissen in seksueel verlangen en seksuele opwindings bij vrouwen*. In: *Seksuele disfuncties, diagnostiek en behandeling*. (2010) Bohn, Stafleu, van Loghum, Houten: pag 41-59



Nieuws van het CROWN-initiatief

Cruciale uitkomsten voor vroeggeboortestudies

drs. Janneke van 't Hooft CROWN-redacteur

In mei vorig jaar berichtte het NTOG u over de ontwikkeling van gestandaardiseerde uitkomsten in de verloskunde. Inmiddels is het project naar gestandaardiseerde uitkomsten voor *vroeggeboortestudies* afgerond en zijn de resultaten gepubliceerd.¹ We willen u graag berichten over de opzet en resultaten van dit project en hopen u hiermee te inspireren deel te nemen aan toekomstige projecten die op internationale schaal uitkomsten standaardiseren.

In het kort nog de achterliggende gedachte van *core outcome sets*. Om de effectiviteit van zorg te evalueren wordt in (gerandomiseerde) studies gebruik gemaakt van primaire en secundaire uitkomsten. Echter, om sommige vragen te kunnen beantwoorden, zijn soms grotere steekproeven wenselijk waardoor het combineren van studies een noodzaak is. Als iedere studie een andere uitkomst rapporteert, ontstaat er een probleem waardoor *pooling* van data in meta-analyses onmogelijk wordt. Daarnaast kan er een discrepantie zijn tussen de uitkomsten die als 'belangrijk' bestempeld worden door onderzoekers, klinici, patiënten en/of beleidsmakers. Een *core outcome set* is een lijst van uitkomsten die door een groep stakeholders (medisch professionals, patiënten, overheid, onderzoekers, industrie) is benoemd als 'cruciaal'. Het belang van *core outcome sets* klinkt als een open deur, maar de ontwikkeling staat nog in de kinderschoenen. Dit blijkt al uit het feit dat er tot voor kort in ons vakgebied nog geen *core outcome sets* waren ontwikkeld. Toename in publicaties over het belang van *core outcome sets* in het afgelopen jaar in gerenommeerde bladen geven wel de indruk dat er een versnelling aan zit te komen.^{2,3} Ook het in 2014 opgerichte 'Core-Outcomes-in Women's-health (CROWN) initiatief' geeft hier blijk aan.⁴ In dit initiatief hebben meer dan tachtig wetenschappelijke tijdschriften in de gynaecologie en obstetrie, waaronder

ook het NTOG⁵, toegezegd samen te willen werken om de ontwikkeling van *core outcome sets* te stimuleren.

Dit jaar is het eerste CROWN-project 'A *core outcome set for evaluation of interventions to prevent preterm birth*' in het tijdschrift *Obstetrics & Gynecology* gepubliceerd.¹

Dit project had als doel een *core outcome set* te ontwikkelen voor studies die preventieve maatregelen in het voorkomen van vroeggeboorte evalueren (zoals progesteron, pessarium, cerclage, leefstijlinterventies). Eerst werden alle potentiële uitkomsten geïdentificeerd middels een systematische review, vragenlijsten en interviews (tabel 1). Vervolgens werden vijf verschillende *stakeholders* (patiënten, verloskundigen, perinatologen, neonatologen en wetenschappers) gevraagd om middels een online Delphi-vragenlijst de uitkomsten te scoren naar relevantie.⁶ Voor iedere uitkomst werd gevraagd hoe relevant deze werd bevonden voor het evalueren van effecten in studies naar het voorkomen van vroeggeboorte.

Het Core Outcomes in Women's Health (CROWN)-initiatief

CROWN is een consortium van wetenschappelijke tijdschriften binnen de obstetrie en gynaecologie dat *core-outcome-set*-projecten faciliteert en ondersteunt (bijvoorbeeld aanbieden van robuuste methodologische richtlijnen voor *core outcome sets*, gestructureerde *peer-review* en publicatie van *core-outcome-set*-projecten over de verschillende tijdschriften). Inmiddels zijn er meer dan tachtig tijdschriften aangesloten bij dit initiatief (waaronder ook het NTOG), is er een website (www.crown-initiative.org) en is het eerste *core-outcome-set*-project afgerond.

Tabel 1. Stroomdiagram met een leidraad voor het ontwikkelen van een *core outcome set*^{6,8}

| Proces | Methodiek |
|---|---|
| 1) Identificatie uitkomsten* | Systematisch review Vragenlijsten Interviews |
| 2) Selectie van uitkomsten | Delphi-methodiek (afhankelijk van uitkomsten zijn 2 of meerdere rondes nodig) |
| 3) Consensus van uitkomsten <i>core outcome set</i> | Uitkomst uit Delphi-vragenlijsten met een voorgedefinieerde <i>cut-off</i> voor consensus. Evt. icm consultation/consensusbijeenkomst en adviezen stuurgroep. Ieder van deze groepen moet bestaan uit een evenredige representatie van alle relevante stakeholders. |
| Vervolgstappen na ontwikkelen <i>core outcome set</i> | |
| 4) Identificatie van uitkomstmaten (meetinstrumenten en definities) voor de <i>core outcome set</i> | • Systematisch review • Vragenlijsten • Interviews |
| 5) Selectie van uitkomstmaten | Over de selectie en consensusmethodiek bestaat nog onenigheid. Logischerwijs zou hier weer een Delphi-proces kunnen volgen. |
| 6) Consensus over uitkomstmaten (meetinstrumenten en definities) van de <i>core outcome set</i> | |

*Voordat u van start gaat kunt u uw *core outcome set* project registreren op de COMET website (www.comet-initiative.org)

Tabel 2. *Core outcome set* voor vroeggeboortestudies¹

| Maternale set van uitkomsten | Neonatale set van uitkomsten |
|--|---|
| Maternale mortaliteit | Neonatale mortaliteit |
| Maternale infectie of inflammatie | Neonatale infectie |
| Preterm gebroken vliezen (PPROM) | Amenorroeduur bij geboorte |
| Bijwerkingen/schade van interventie aan moeder | Bijwerkingen/schade interventie aan de ongeborene/neonaat |
| | Geboortegewicht |
| | Vroege neurologische morbiditeit |
| | Late ontwikkelingsachterstand |
| | Gastro-intestinale morbiditeit |
| | Respiratoire morbiditeit |

Hierbij werd gebruik gemaakt van een negenpunts Likertschaal, waarbij '1-3' beperkte relevantie, '4-6' relevant maar niet cruciaal en '7-9' cruciaal representerde. In de Delphimethodiek heeft de deelnemer de mogelijkheid zijn antwoorden van eerdere ronde te herzien op basis van de gegeven antwoorden van alle (groepen) *stakeholders*. Op die manier wordt er gestreefd naar consensus. Deze werd in dit project voorafgaand aan het Delphi-proces gedefinieerd. Er was sprake van consensus als ten minste 70% van alle *stakeholder*-groepen de uitkomst uit 'cruciaal' beoordeelde. Als een aantal, maar niet alle *stakeholder*-groepen de uitkomst als 'cruciaal' beoordeelde, werden deze uitkomsten meegenomen naar een 'consultatiebijeenkomst' met een (kleinere) representatie van alle *stakeholders*. Hierin was er de mogelijkheid gegeven om over deze geen-consensus-uitkomsten te bediscussiëren en werd er opnieuw individueel gestemd. Hieruit volgde de uiteindelijke *core outcome set*. Een stuurgroep (bestaande uit één tot twee individuen uit iedere *stakeholder*-groep) kon vervolgens de laatste puntjes op de 'i' zetten. In totaal hebben 25 ouders van te vroeg geboren kinderen, 25 (eerstelijns- en tweedelijns-)verloskundigen, 55 perinatologen, 34 neonatologen en 35 wetenschappers/methodologen uit 25 (laag-, midden- en

hooginkomens) landen deelgenomen aan de twee Delphirondes. De zorgverleners (verloskundigen, perinatologen en neonatologen) gaven aan, hoofdzakelijk klinisch werkzaam te zijn. Echter, 61% van hen was ook betrokken bij de ontwikkeling van (inter-) nationale richtlijnen.

Van de in totaal 260 geïdentificeerde uitkomsten betrof een groot deel 'uitkomstmaten of definities' (zoals geboorte bij amenorroe 32 weken, geboorte bij amenorroe 34 weken) die werden samengevoegd tot een gezamenlijke groep van uitkomst (bijvoorbeeld 'amenorroeduur bij geboorte'). Er werden 31 uitkomsten ingevoerd in de Delphivragenlijsten. Na twee rondes beoordeeld in twee Delphirondes was er consensus over elf uitkomsten. In de consultatie bijeenkomst en met behulp van de stuurgroep werd uiteindelijk consensus bereikt over dertien uitkomsten (zowel maternale al neonatale uitkomsten) die de *core outcome set* vormen (tabel 2).

Concluderend is er nu, middels gedegen methodiek en internationaal draagvlak, een *core outcome set* ontwikkeld voor studies, richtlijnen, systematisch reviews die de effecten van interventies naar het voorkomen van vroeggeboorte evalueren. Deze *core outcome set* geeft richting over 'wat' te meten. Het geeft nog geen richting over 'hoe' dit te meten (meet-

methodes en definities). De identificatie van uitkomstmaten is een volgende stap in het proces (tabel 2). Een richtlijn over hoe dit het beste aangepakt kan worden is momenteel in de maak.⁷ Tot die tijd adviseren we in ieder geval alle uitkomsten die in deze *core outcome set* gevraagd worden te meten en te rapporteren, waarbij er goed beschreven wordt welke definities en meetmethodes gebruikt zijn.

Met de publicatie van deze *core outcome set* in ons vakgebied is de eerste stap gezet. De ondersteuning van CROWN zal er voor zorgen dat meer gynaecologische en obstetrische vakbladen, waaronder ook het NTOG, deze *core outcome sets* zullen publiceren en dat redacteurs van wetenschappelijke tijdschriften in het beoordelen van artikelen ook actief naar de *core outcome set* zullen vragen. Door het optimaliseren van wetenschappelijk onderzoek hopen we hiermee ook de gezondheid van moeder en kind te

bevorderen. Hiervoor is een *core outcome set* voor vroeggeboortestudies niet afdoende. Als u enthousiast bent en graag wil deelnemen aan zo'n internationaal project kunt u zich inschrijven voor het iHOPE-project. Deze studie, verricht door de Amerikaanse *National Institutes of Health* (NIH), is momenteel bezig met het ontwikkelen van een *core outcome set* voor pre-eclampsie. Zie ook: www.phc.ox.ac.uk/research/hypertension/pregnancy/ihope-collaboration-outcomes-preeclampsia-pregnancy.

Referenties

- van 't Hooft J, Duffy JM, Daly M, Williamson PR, Meher S, Thom E, et al. *A Core Outcome Set for Evaluation of Interventions to Prevent Preterm Birth*. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):49-58.
- Porter ME, Larsson S, Lee TH. *Standardizing Patient Outcomes Measurement*. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-6.
- Koroshetz W. *A core set of trial outcomes for every medical discipline?* *BMJ*. 2015;350:h85.
- Khan K. *The CROWN Initiative: journal editors invite researchers to develop core outcomes in women's health*. *BJOG*. 2014;121(10):1181-2.
- Mijatovic V. *Op weg naar betere uitkomstmaten*. *NTOG*. 2014;7:316.
- Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. *Using the Delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies*. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000393.
- Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, King-Jones S, Ishaque S, Bhaloo Z, et al. *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative: protocol for an international Delphi study to achieve consensus on how to select outcome measurement instruments for outcomes included in a 'core outcome set'*. *Trials*. 2014;15:247.
- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. *Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider*. *Trials*. 2012;13:132.

Samenvatting

Er is in multidisciplinair en internationaal verband consensus bereikt over de cruciale uitkomsten voor studies die preventieve maatregelen in het voorkomen van vroeggeboorte evalueren. Dit project wordt ondersteund door een noemenswaardig aantal wetenschappelijke tijdschriften in ons vakgebied (CROWN-initiatief). De tijd lijkt rijp voor het ontwikkelen en toepassen van *core outcome sets*.

Trefwoorden

core outcome set, uitkomsten, uitkomstmaten, vroeggeboorte

Contactgegevens

Janneke van 't Hooft *AIOS gynaecologie, PhD-studente, CROWN-redacteur NTOG*
 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
 Oosterpark 9, 1091 AC Amsterdam
 e j.vanhooft@gmail.com

Kwart ovariumcarcinomen niet onderkend op echo

mr. drs. E.M.J. Meys *arts-onderzoeker, Maastricht UMC+*
 dr. J. Kaijser *gynaecoloog, Ikazia ziekenhuis Rotterdam (voorheen: KU Leuven, België)*
 prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen *gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC+*
 dr. B.F.M. Slangen *gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC+*
 prof. dr. B. Van Calster *medisch statisticus, KU Leuven, België*
 prof. dr. B. Aertgeerts *Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven, België*
 dr. J.Y. Verbakel *huisarts/research fellow, KU Leuven, België*
 prof. dr. D. Timmerman *gynaecoloog, UZ Leuven, België*
 dr. T. Van Gorp *gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC+*

Jaarlijks bezoeken naar schatting bijna 10.000 vrouwen een gynaecoloog in verband met een tumor in de adnexe. Bij de diagnose van een dergelijke tumor is het van belang preoperatief vast te stellen of het gaat om een benigne of een maligne tumor. Dit heeft een belangrijke invloed op de behandeling en daarmee op de morbiditeit en prognose van patiënten. Op dit moment wordt hiertoe in Nederland de Risk of Malignancy Index (RMI) aanbevolen. Uit onderzoek blijkt echter dat andere methoden superieur zijn aan de RMI. In dit artikel bespreken wij een recent gepubliceerde review en meta-analyse, waarin deze methoden zijn geëvalueerd en afgezet tegen de RMI.

Exacte cijfers zijn helaas niet bekend, maar jaarlijks bezoeken naar schatting bijna 10.000 vrouwen in Nederland een gynaecoloog in verband met een tumor in de adnexe.¹ Bij het diagnosticeren van een dergelijke massa is het van belang om preoperatief vast te stellen of het gaat om een benigne of maligne tumor. Dit heeft immers een belangrijke invloed op de behandeling die patiënten krijgen en daarmee op hun morbiditeit en prognose.


In het geval van een maligniteit is stadiëring of cytoreductieve (*debulking*) chirurgie noodzakelijk. Bovendien moeten deze patiënten voor een optimale chirurgische interventie behandeld worden door een gynaecologisch oncoloog. Dit leidt tot een betere overleving.² Een benigne massa daarentegen, kan conservatief worden behandeld of middels een laparoscopie. Hierdoor zal de morbiditeit beperkt blijven en worden kosten bespaard; laparoscopische stadiëring veroorzaakt minder bloedverlies, zorgt voor een kortere opname in het ziekenhuis, minder postoperatieve complicaties en een verbeterde kwaliteit van leven en snellere terugkeer naar het normale functioneren in vergelijking met meer uitgebreide chirurgie.³

Wanneer een maligne massa echter niet als zodanig herkend wordt en ten onrechte een laparoscopie plaatsvindt, kan lekkage van cystevocht optreden, wat de prognose van de patiënt verslechtert. De vijfjaars ziektevrije overleving van patiënten die gediagnosticeerd zijn in FIGO-stadium I daalt van 83% naar 70% wanneer een cysteruptuur optreedt tijdens de operatie.⁴ Bovendien moeten patiënten waarbij een maligniteit in eerste instantie gemist wordt, vaak nog een tweede operatie ondergaan om uiteindelijk alsnog de juiste behandeling te krijgen. Dit leidt tot bij-

Tabel 1. Benigne en maligne echokenmerken toegepast in de simple ultrasound-based rules van Timmerman et al.

| 10 simple ultrasound-based rules | |
|----------------------------------|--|
| B-kenmerken | |
| B1 | Uniloculair |
| B2 | Solide componenten, waarvan grootste maximaal $\phi < 7$ mm |
| B3 | Akoestische schaduw |
| B4 | Gladde multiloculaire tumor met grootste $\phi < 100$ mm |
| B5 | Geen bloeddorstroming (kleurscore 1) |
| M-kenmerken | |
| M1 | Onregelmatige solide tumor |
| M2 | Aanwezigheid van ascites |
| M3 | ≥ 4 papillaire structuren |
| M4 | Onregelmatige multiloculair-solide tumor met grootste $\phi \geq 100$ mm |
| M5 | Zeer sterke bloeddorstroming (kleurscore 4) |


Als ≥ 1 M-kenmerken aanwezig zijn, in afwezigheid van B-kenmerken, wordt de tumor geclassificeerd als maligne. Vice versa, wordt de tumor als benigne geclassificeerd wanneer ≥ 1 B-kenmerken aanwezig zijn, in de afwezigheid van M-kenmerken. Wanneer zowel B- als M-kenmerken aanwezig zijn, of geen van de tien kenmerken aanwezig is, is het resultaat niet conclusief en is aanvullend onderzoek noodzakelijk.

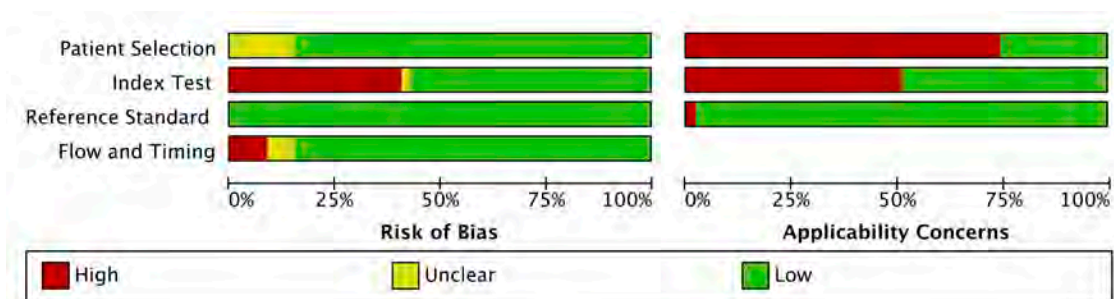


Verkorte productinformatie Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). **Samenstelling:** Elke tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg mirabegron. **Farmacotherapeutische categorie:** Middelen bij urine-incontinentie, Urinaire antispasmodica, ATC-code: G04BD12. **Indicatie:** Symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom. **Dosering:** Aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen) is 50 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. De tablet dient niet te worden gekauwd, gedeelt of fijngemaakt. Zie de volledige SmPC voor aanbevelingen voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. Mirabegron dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Ernstige ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk van ≥ 180 mm Hg en/of diastolische bloeddruk van ≥ 110 mm Hg. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Betmiga is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met eindstadium nierfalen (of patiënten die hemodialyse nodig hebben), of ernstige leverinsufficiëntie. Betmiga wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. Mirabegron kan de bloeddruk verhogen. De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met Betmiga, met name bij hypertensieve patiënten. Zie de volledige SmPC voor overige aanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. Voorzichtigheid bij gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervallverlenging of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid bij patiënten met klinisch significante blaasuitgangsostructie of die behandeld worden met antimuscarinica voor OAB i.v.m. risico op urinetergie. Betmiga wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Betmiga dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. **Interacties:** Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties verwacht tussen mirabegron en geneesmiddelen die één van de CYP-isozymen of transporteiwitten remmen, induceren of hiervoor een substraat vormen, met uitzondering van het remmend effect van mirabegron op het metabolisme van CYP2D6-substraten. Mirabegron is een matige tijdsafhankelijke remmer van CYP2D6 en een zwakke remmer van CYP3A. Er is geen doseringsaanpassing nodig indien toegevend met CYP2D6-remmers of bij slechte CYP2D6-metaboliseerders. Voorzichtigheid is geboden als mirabegron gelijktijdig wordt toegevend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index en die in belangrijke mate worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, antiaritmica type 1C (bijv. flecaïne, propafenon) en tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, desipramine). Voorzichtigheid is ook geboden indien mirabegron gelijktijdig wordt toegevend met CYP2D6-substraten waarvan de dosis afzonderlijk wordt getitreerd. Mirabegron is een zwakke remmer van P-gp. Bij patiënten waar gestart wordt met een combinatie van Betmiga en digoxine, dient in eerste instantie de laagste dosering voor digoxine te worden voorgeschreven. Serumconcentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering. Wanneer Betmiga gecombineerd wordt met gevoelige P-gp-substraten zoals dabigatran, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot remming van P-gp door mirabegron. Zie voor interacties ook bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en de volledige SmPC. **Bijwerkingen:** Vaak: misselijkheid, urineweginfectie, tachycardie; Soms: vaginale infectie, cystitis, palpaties, atriumfibrilleren, dyspepsie, gastritis, urticaria, huiduitslag, maculaire uitslag, papulaire uitslag, pruritus, gewichtszwelling, vulvovaginale pruritus, verhoogde bloeddruk, GGT verhoogd, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd; Zelden: ooglid-oedeem, lip-oedeem, leukocytoclastische vasculitis, purpura, angio-oedeem, urineretentie. Niet bekend: Stapeloosheid. Betmiga is uitsluitend verkrijgbaar op recept. **Raadpleeg volledige productinformatie (SmPC) op www.astellas.nl** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden Nederland, tel 071-5455854. Datum: 17 sept 2015 (gebaseerd op SmPC van 14 sept 2015) 15-MIR-048

Referenties:
 1. Betmiga Samenvatting van de Productkenmerken.
 2. Betmiga: EPAR - public assessment report 18 okt. 2012 (pag. 82); www.ema.europa.eu.
 3. Khullar V et al. *Eur Urol* 2013;63(2):283-95.





Figuur 1. Samenvatting van de kwaliteitsbeoordeling van de studies geïncludeerd in de meta-analyse (n=47) op basis van de QUADAS-2 criteria. Overgenomen met toestemming van Elsevier uit Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, Slangen BF, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2016;58:17-29.

komende onkosten en een hogere morbiditeit voor de patiënten.

Het stellen van de juiste diagnose

Men gaat er algemeen vanuit dat subjectieve beoordeling van echobeelden door experts ('patroonherkenning') de beste methode is om benigne van maligne tumoren te onderscheiden.⁵ Nadeel van deze methode is dat een expert beschikbaar moet zijn. Als alternatief kunnen artsen met minder ervaring predictiemodellen gebruiken, zoals *International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Logistic Regression model 2 (LR2)*, *IOTA simple ultrasound-based rules (simple rules)* en *Risk of Malignancy Index (RMI)*.⁶⁻¹⁰ Momenteel wordt door verschillende (inter)nationale richtlijnen de RMI aanbevolen.¹¹ Het voordeel van de RMI is dat deze makkelijk te gebruiken is, vanwege zijn eenvoud. Het scoringssysteem combineert het serum CA125, echografie en de menopauzale status tot een indexscore, die - voorafgaand aan chirurgie - het risico op ovariumcarcinoom kan voorspellen. Er bestaan drie varianten, waarbij doorgaans een afkapwaarde van 200 wordt gebruikt om vast te stellen of er een grote kans op ovariumcarcinoom bestaat.⁶⁻⁸

Recentelijk hebben verschillende studies echter aangetoond dat zowel de *IOTA simple rules* als de LR2, beter onderscheid kunnen maken tussen benigne en maligne ovariële massa's dan de RMI.¹²⁻¹⁴

De *simple rules* is een methode die alleen is gebaseerd op echografie. Hierbij wordt gekeken naar het aan- of afwezig zijn van tien echografiekenmerken (tabel 1). De *simple rules* geven echter bij ongeveer 20% van de patiënten geen uitsluitsel. Voor deze moeilijk te beoordelen massa's is aanvullend onderzoek nodig, zoals bijvoorbeeld subjectieve beoordeling van echobeelden door een ervaren gynaecoloog. Een andere optie is om alle moeilijk te classificeren tumoren als maligne te classificeren.

Het LR2-model bestaat uit vijf echokenmerken (ascites, vascularisatie van papillaire formatie, maximale diameter van solide component, onregelmatigheid van de cystewand en akoestische schaduw) gecombi-

neerd met de leeftijd van de patiënt en geeft eveneens een inschatting van het risico op een maligniteit. Bij een uitkomst van $\geq 10\%$ risico op een maligniteit wordt de tumor als maligne geclassificeerd.

Aangezien subjectieve beoordeling weliswaar wordt gezien als de beste methode, maar dit nog nooit is bevestigd door een review, hebben we onlangs een systematische review en meta-analyse gepubliceerd waarin subjectieve beoordeling is geëvalueerd en afgezet tegen andere veelgebruikte modellen.

Methoden

Voor deze systematische review en meta-analyse hebben we gezocht in MEDLINE, EMBASE en CENTRAL (1990-augustus 2015) naar prospectieve validatiestudies van subjectieve beoordeling, RMI (RMI-I, RMI-II en RMI-III), LR2 en *simple rules* (aangevuld met subjectieve beoordeling voor inconclusieve resultaten, dan wel inconclusieve resultaten als maligne beschouwd). Alleen externe validatiestudies zijn geïncludeerd in de meta-analyse. Een uitgebreide beschrijving van de methoden is terug te vinden in de originele publicatie.¹⁵

De geïncludeerde artikelen werden per methode geclusterd waarna de geschatte sensitiviteit en specificiteit in *forest plots* werd weergegeven (zie oorspronkelijk artikel).¹⁵ De mate van heterogeniteit is afgeleid uit de *forest plots*, hoewel subgroep-analyses hebben plaatsgevonden als hiervoor voldoende studies (≥ 3) beschikbaar waren. 'Multi-level mixed effects' logistische regressie werd gebruikt om de testresultaten van de verschillende methoden met elkaar te vergelijken, evenals de resultaten van de subgroep-analyses voor heterogeniteit en voor pre- en postmenopauzale patiënten (p-waarde 0,05). Vanwege de variaties in afkapwaarden voor de RMI in verschillende studies werd een *hierarchical-summary receiver-operating-curve-model* (HSROC) gebruikt. Statistische berekeningen werden uitgevoerd met STATA 13.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Tabel 2. Gepoolde testresultaten van de geïncludeerde methoden (LR2 voor originele afkapwaarde en RMI voor verschillende afkapwaarden) met hun 95%-betrouwbaarheidsinterval.

| | Sensitiviteit | Specificiteit | DOR | LR+ | LR- |
|-----------------|------------------|------------------|---------------|---------------------|------------------|
| RMI-I | | | | | |
| Totale groep | 0,75 (0,72-0,79) | 0,92 (0,88-0,94) | 33 (23-48) | 8,96 (6,50-12,36) | 0,27 (0,23-0,31) |
| Premenopauzaal | 0,63 (0,51-0,73) | 0,93 (0,89-0,95) | 21 (16-28) | 8,51 (6,38-11,37) | 0,40 (0,30-0,54) |
| Postmenopauzaal | 0,79 (0,77-0,82) | 0,86 (0,79-0,91) | 23 (15-36) | 5,60 (3,80-8,30) | 0,24 (0,21-0,27) |
| RMI-II | | | | | |
| Totale groep | 0,75 (0,72-0,77) | 0,87 (0,85-0,89) | 19 (16-23) | 5,67 (4,90-6,56) | 0,29 (0,26-0,32) |
| Premenopauzaal | 0,58 (0,46-0,68) | 0,91 (0,87-0,94) | 13 (8-22) | 6,3 (4,4-9,0) | 0,47 (0,36-0,60) |
| Postmenopauzaal | 0,84 (0,80-0,87) | 0,80 (0,76-0,83) | 20 (14-27) | 4,10 (3,40-4,90) | 0,21 (0,17-0,25) |
| RMI-III | | | | | |
| Totale groep | 0,71 (0,67-0,75) | 0,91 (0,88-0,93) | 24 (18-31) | 7,58 (5,94-9,67) | 0,32 (0,28-0,36) |
| Premenopauzaal | 0,57 (0,45-0,68) | 0,90 (0,85-0,93) | 11 (7-18) | 5,44 (3,95-7,49) | 0,48 (0,37-0,62) |
| Postmenopauzaal | 0,79 (0,76-0,82) | 0,89 (0,87-0,92) | 32 (23-45) | 7,50 (5,80-9,60) | 0,23 (0,20-0,27) |
| SA | | | | | |
| Totale groep | 0,93 (0,92-0,95) | 0,89 (0,86-0,92) | 120 (91-157) | 8,78 (6,81-11,32) | 0,07 (0,06-0,09) |
| Premenopauzaal | 0,90 (0,88-0,91) | 0,94 (0,93-0,95) | 151 (123-185) | 15,89 (12,86-19,62) | 0,11 (0,09-0,12) |
| Postmenopauzaal | 0,94 (0,93-0,95) | 0,85 (0,82-0,88) | 96 (66-139) | 6,43 (5,14-8,05) | 0,07 (0,05-0,08) |
| SR+SA | | | | | |
| Totale groep | 0,91 (0,89-0,93) | 0,91 (0,87-0,94) | 102 (74-139) | 9,87 (6,97-13,99) | 0,10 (0,08-0,12) |
| Premenopauzaal | 0,89 (0,86-0,92) | 0,91 (0,85-0,95) | 86 (43-172) | 10,27 (5,86-18,01) | 0,12 (0,09-0,16) |
| Postmenopauzaal | 0,92 (0,90-0,94) | 0,87 (0,84-0,90) | 83 (60-115) | 7,37 (5,80-9,36) | 0,09 (0,07-0,12) |
| SR+MAL | | | | | |
| Totale groep | 0,93 (0,91-0,95) | 0,80 (0,77-0,82) | 52 (41-65) | 4,56 (4,06-5,12) | 0,09 (0,07-0,12) |
| Premenopauzaal | 0,93 (0,90-0,95) | 0,82 (0,79-0,85) | 61 (40-92) | 5,23 (4,39-6,24) | 0,09 (0,06-0,12) |
| Postmenopauzaal | 0,95 (0,92-0,96) | 0,77 (0,71-0,81) | 57 (40-80) | 4,04 (3,28-4,97) | 0,07 (0,05-0,10) |
| LR2 | | | | | |
| Totale groep | 0,93 (0,89-0,95) | 0,84 (0,78-0,89) | 69 (52-92) | 5,80 (4,30-7,80) | 0,08 (0,06-0,12) |
| Premenopauzaal | 0,87 (0,81-0,91) | 0,91 (0,86-0,94) | 65 (42-100) | 9,60 (6,20-14,70) | 0,15 (0,11-0,21) |
| Postmenopauzaal | 0,94 (0,92-0,96) | 0,86 (0,82-0,89) | 92 (55-154) | 6,59 (5,23-8,29) | 0,07 (0,05-0,10) |

Afkortingen: SA, subjective assessment (subjectieve beoordeling); SR+SA, simple rules, indien inconclusief geclassificeerd door subjective assessment (subjectieve beoordeling); SR+MAL, Simple rules, indien inconclusief geclassificeerd als maligne; DOR, Diagnostic Odds Ratio; LR+, positieve likelihood ratio; LR-, negatieve likelihood ratio.

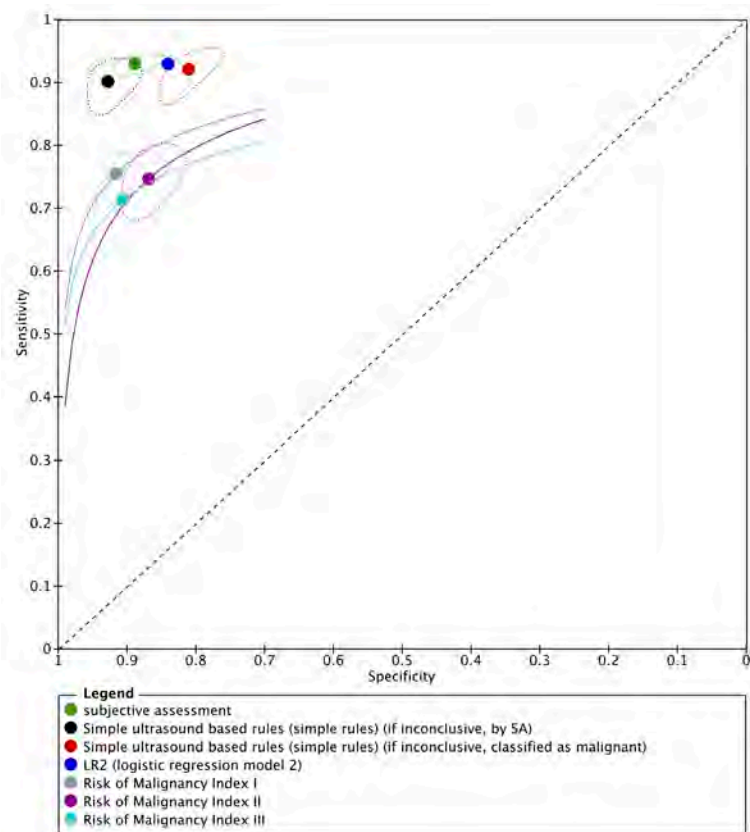
Resultaten

Onze search leverde 47 artikelen op die in aanmerking kwamen voor meta-analyse.¹⁵ In totaal werden hierin 19.674 adnextumoren beoordeeld: 13.953 benigne (70,9%) en 5.721 maligne (29,1%) tumoren. In het algemeen was de kwaliteit van de studies redelijk. Alle studies waren prospectief, gebruikten histologie als referentiestandaard en vermeden een *case-control design*. Er bestond een risico op ongeoorloofde exclusies in een derde van de studies, bijvoorbeeld omdat geen gegevens bekend waren van het aantal patiënten voor exclusie, of omdat geen redenen voor exclusie van patiënten werden opgegeven (figuur 1). In 41 studies werd niet beschreven of de patholoog geblindeerd was voor de uitkomsten van de echografie. Verder werd in ongeveer 60% van de studies duidelijk beschreven hoe de onderzochte methode werd uitgevoerd. Zo was de expertise van degene die subjectieve beoordeling toepaste niet vermeld (n=17), evenals de versie van de RMI die gebruikt werd (n=3). In 43 studies werd gebruik

gemaakt van *live* echobeelden.

Figuur 2 en tabel 2 tonen de gepoolde sensitiviteit en specificiteit (met 95%-betrouwbaarheidsinterval) voor alle methoden geïncludeerd in de meta-analyse. Hieruit blijkt dat subjectieve beoordeling door experts het beste diagnosticum is voor ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexpathologie, met een gepoolde sensitiviteit van 0,93 [95% BI 0,92-0,95] en specificiteit van 0,89 [95% BI 0,86-0,92].

Met behulp van *simple rules* kon een diagnose worden gesteld voor 2.490 van 3.073 tumoren (81,0%). Een uitgevoerde meta-regressieanalyse liet zien dat de resultaten voor *simple rules* aangevuld met subjectieve beoordeling van inconclusieve tumoren door een expert een vergelijkbaar resultaat gaven als subjectieve beoordeling op zich (gepoolde sensitiviteit 0,91 [95% BI 0,89-0,93] en specificiteit 0,91 [95% BI 0,87-0,94]). Wanneer inconclusieve tumoren als maligne werden geclassificeerd daalde de specificiteit significant (0,80 [95% BI 0,77-0,82]). LR2 liet een soortgelijk resultaat zien (gepoolde sensitiviteit 0,93



Figuur 2. Overzicht van gepoolde testresultaten van alle modellen geïncorporeerd in de meta-analyse, weergegeven als sensitiviteit/specifiteit paren met 95%-betrouwbaarheidsinterval (met uitzondering van LR2, vanwege tekort aan studies). Voor de RMI-I, RMI-II en RMI-III werden daarnaast HSROC curves geplott. Afkortingen: SA; Subjective Assessment (subjectieve beoordeling), LR2; Logistic Regression model 2. Overgenomen met toestemming van Elsevier uit Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, Slangen BF, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;58:17-29.

[95%BI 0,89-0,95] en specificiteit 0,84 [95%BI 0,78-0,89]). Alle methoden presteerden qua sensitiviteit statistisch significant beter dan de RMI (zie originele publicatie voor de resultaten van de meta-regressie analyse).¹⁵ Van de drie varianten van de RMI leverde RMI-I het beste resultaat op (gepoolde sensitiviteit 0,75 [95%BI 0,72-0,79] en specificiteit 0,92 [95%BI 0,88-0,94]).

Verder werd een subgroep-analyse verricht voor pre- en postmenopauzale patiënten. Uit 38 artikelen werd de menopauzale status van de patiënten verkregen; 6.444 vrouwen waren postmenopauzaal (37,7%). LR2 was het beste model in de subgroep van postmenopauzale patiënten en verschilde significant van subjectieve indruk van een expert (tabel 2). Bij premenopauzale patiënten gaf subjectieve beoordeling de beste testresultaten voor het differentiëren tussen benigne en maligne tumoren (tabel 2). Meta-regressie analyse toonde echter aan dat de verschillen met de resultaten van simple rules, aangevuld met sub-

jectieve beoordeling voor niet te classificeren tumoren, niet significant waren.¹⁵

Discussie

Uit deze meta-analyse blijkt dat alle geëvalueerde methoden beter differentiëren tussen benigne en maligne adnex tumoren dan de RMI, die momenteel in de praktijk wordt gebruikt. Met de RMI wordt zeker een kwart van de ovariumtumoren als benigne afgegeven. Op basis van deze resultaten lijkt een belangrijke rol weggelegd voor subjectieve beoordeling door een expert voor de preoperatieve diagnostiek van ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexpathologie. Wanneer deze expertise niet voorhanden is, kan men gebruiken maken van *simple rules* of LR2.

Voor zover ons bekend, is dit momenteel de meest uitgebreide review van de diagnostische testresultaten van methoden ter differentiatie tussen benigne en maligne tumoren. Subjectieve beoordeling door een expert is nooit eerder in een review meegenomen. De review is uitgevoerd aan de hand van een vastomlijnd protocol om de transparantie in het review proces te waarborgen en *bias* in de rapportage te voorkomen (Prospero CRD42013004334, www.crd.york.ac.uk/ PROSPERO).

Eén van de voorwaarden voor inclusie was dat (histo)pathologie werd toegepast als referentietest. Uit voorgaand onderzoek kan worden afgeleid dat beoordeling van het weefsel door verschillende pathologen geen noemenswaardig verschillende uitkomsten oplevert.¹⁰ Voor de statistische analyse hebben we *borderline* tumoren onder de maligne tumoren geschaard, aangezien eerder onderzoek heeft aangetoond dat uitgebreide chirurgie de prognose van dit type tumoren beïnvloedt.¹⁶ De prevalentie van ovariumcarcinoom in de geïncorporeerde studies was 28,4%. Dat is vergelijkbaar met die in eerdere reviews over dit onderwerp.¹²⁻¹⁴ Deze prevalentie is echter hoger dan de prevalentie in de dagelijkse praktijk, doordat studies die expectatief beleid voerden voor benigne-ogende massa's werden geëxcludeerd.

In deze meta-analyse werd slechts weinig heterogeniteit aangetoond in de subgroepenanalyses die per methode werden uitgevoerd. De kleine verschillen die werden gevonden, kunnen worden toegewezen aan sampling variatie. In de RMI-subgroep kunnen deze verschillen ook worden verklaard door de verschillende afkapwaarden die gebruikt zijn in de geïncorporeerde artikelen. De meeste studies hebben een afkapwaarde van 200 gebruikt, aangezien deze ook wordt aanbevolen in de oorspronkelijke artikelen. Echter, in vier van de achttien studies werden (ook) andere afkapwaarden gebruikt, variërend van 25 tot 300.¹⁷⁻²⁰

De sensitiviteit van de RMI was met name laag bij premenopauzale vrouwen. De uitkomst van de RMI hangt sterk af van het serum CA125, terwijl deze biomarker – met name voor premenopauzale patiënten – slechts beperkte diagnostische waarde heeft bij het ovariumcarcinoom.²¹ In een andere review bedroeg de sensitiviteit van RMI slechts 44% in tegenstelling tot 63% in onze review. Dit is te verklaren door het verschil in het aantal geïncorporeerde studies (respectievelijk twee en zeven), het feit dat wij geen retrospectieve studies hebben meegenomen en dat de studies in de huidige review verschillende afkapwaarden bevatten voor de RMI, in plaats van alleen 200.

Naast de methoden geïncorporeerd in de review, zijn ook andere methoden denkbaar die wellicht betere resultaten geven, maar nu nog onvoldoende onderzocht zijn. Zo kunnen *simple rules* worden gebruikt voor het verkrijgen van een score die het risico op maligniteit weergeeft, waarbij onderscheid gemaakt wordt in vijf categorieën (zeer laag risico, laag risico, gemiddeld risico, verhoogd risico, zeer hoog risico).²² Een andere optie is het toepassen van het ADNEX-model.²³ Dit model geeft een risico-schatting voor specifieke typen adnexpathologie (benigne, borderline tumoren, stadium-I-invasief ovariumcarcinoom, stadium-II-IV-invasief ovariumcarcinoom en metastasen), wat de behandeling en uitkomst verder zou kunnen verbeteren.

Referenties

- Geomini PM, Kruitwagen RF, Bremer GL, et al. *Should we centralise care for the patient suspected of having ovarian malignancy?* *Gynecol Oncol* 2011;122:95-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. *Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer.* *Obstet Gynecol* 2011;117:742-6.
- Weber S, McCann CK, Boruta DM, et al. *Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer.* *Rev Obstet Gynecol* 2011;4:117-22.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma.* *Lancet* 2001;357:176-82.
- Valentin L. *Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:338-47.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. *A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer.* *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
- Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. *Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses.* *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:826-31.
- Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. *The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals.* *Obstet Gynecol* 1999;93:448-52.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. *Simple ultra-*

sound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-90.

- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. *Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group.* *J Clin Oncol* 2005;23:8794-801.
- Integraal Kankercentrum Nederland. In; 2009.
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. *Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis.* *Hum Reprod Update* 2013;20:449-62.
- Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. *Use of the IOTA Simple Rules for the diagnosis of ovarian cancer: a Meta-Analysis.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:503-14.
- Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, et al. *The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review.* *Obstet Gynecol* 2009;113:384-94.
- Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, Slangen BF, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. *Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis.* *Eur J Cancer.* 2016;58:17-29.
- Bois A. du, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. *Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group.* *Eur J Cancer* 2013;49:1905-14.
- Ashrafgangooei T, Rezaeezadeh M. *Risk of malignancy index in preoperative evaluation of pelvic masses.* *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1727-30.
- Asif N, Sattar A, Dawood MM, et al. *Pre-operative evaluation of ovarian mass: risk of malignancy index.* *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:128-31.
- Timmerman D, Verrelst H, Bourne TH, et al. *Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:17-25.
- Vaes E, Manchanda R, Autier P, et al. *Differential diagnosis of adnexal masses: sequential use of the risk of malignancy index and HistoScanning, a novel computer-aided diagnostic tool.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:91-8.
- Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. *Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-54.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. *Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group.* *Am J Obstet Gynecol*, DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.007 2016.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. *Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study.* *BMJ* 2014;349:g5920.

Samenvatting

Bij de diagnose van een adnexiële tumor is het van belang preoperatief vast te stellen of het gaat om een benigne of een maligne tumor. Dit heeft een belangrijke invloed op de behandeling en daarmee op de morbiditeit en prognose van patiënten. In een recente review en meta-analyse werden subjectieve beoordeling, RMI (Risk of Malignancy Index), LR2 (Logistisch Regressie model 2) en *simple ultrasound-based rules (simple rules)* met elkaar vergeleken

voor de preoperatieve diagnostiek naar ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexopathie. Hieruit bleek dat alle geëvalueerde methoden beter presteerden dan de thans in de praktijk gebruikte RMI. Op basis van deze resultaten lijkt een rol weggelegd voor subjectieve beoordeling van echo-beelden door een expert voor de preoperatieve diagnostiek van ovariumcarcinoom bij vrouwen met adnexopathie. Wanneer deze expertise niet voorhanden is, kan men gebruiken maken van simple rules of LR2.

Trefwoorden

ovariumcarcinoom, echoscopie, diagnose, review en meta-analyse

Summary

It is important for the diagnosis of an adnexal mass to preoperatively characterize the mass as benign or malignant. After all, treatment depends on this diagnosis and thereby the morbidity and prognosis of the patient. A recent review and meta-analysis compared subjective assessment, RMI (Risk of Malignancy Index), LR2 (Logistic Regression model 2) and simple ultrasound-based rules (simple rules) for the preoperative diagnosis of ovarian carcinoma in women with an adnexal mass. All methods under investigation performed better than the currently used RMI. According to this systematic review and meta-analysis, we believe an evidence-based approach should incorporate subjective assessment of ultrasound findings by expert examiners. If such expertise is not available either simple rules or alternatively the LR2 model can be used to diagnose adnexal masses.

Keywords

ovarian carcinoma, ultrasound, diagnosis, review and meta-analysis

Auteurs

mr. drs. E.M.J. Meys arts-onderzoeker, MUMC+

dr. J. Kaijser gynaecoloog, Ikazia ziekenhuis Rotterdam (voorheen: KU Leuven, B)

prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen gynaecologisch oncoloog, MUMC+

dr. B.F.M. Slangen gynaecologisch oncoloog, MUMC+

prof. dr. B. Van Calster medisch statisticus, KU Leuven, B

prof. dr. B. Aertgeerts Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven, B

dr. J.Y. Verbakel huisarts/research fellow, KU Leuven (B), Universiteit van Oxford (UK).

prof. dr. D. Timmerman gynaecoloog, UZ Leuven, B

dr. T. Van Gorp gynaecologisch oncoloog, MUMC+

Contactgegevens

dr. Toon van Gorp

e toon.van.gorp@mumc.nl

t 043-3874767

Belangenverstrengeling

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

Financiële ondersteuning

Meys, Kruitwagen en Van Gorp kregen subsidie van het Academisch Fonds van het MUMC+ en het CZ Fonds. Van Calster is een postdoctoraal onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO). Timmerman en Van Calster kregen een projectsubsidie van het FWO (subsidie G049312N) voor het IOTA-5-project.

advertentie

Zoekt u, voor uitbreiding van uw team een enthousiaste

gynaecoloog m/v

Met geen ander blad dan het NTOG bereikt u precies de juiste doelgroep.

Bel 070 3228437 (Eelco Jan Velema)

en vraag naar het gunstige tarief voor personeelsadvertenties in NTOG

Fertiliteitspreservatie bij kanker: de eerste ervaringen in het UMCU

dr. A.M.E. Bos gynaecoloog

M.M.J. Burgers co-assistent

prof. dr. B.C.J.M. Fauser gynaecoloog

Allen Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Vrouwen in de vruchtbare levensfase die behandeld worden voor kanker of een ernstige auto-immuunziekte worden niet alleen geconfronteerd met de consequenties van een (levensbedreigende) ziekte, maar ook met de consequenties van de behandeling: verhoogde kans op infertiliteit. Fertiliteitspreservatie (FP) kan de kans op een vruchtbare toekomst vergroten, maar geeft geen garanties. Data over veiligheid en effectiviteit van FP zijn tot op heden beperkt. De patiënt staat voor de moeilijke beslissing om het risico op infertiliteit af te wegen tegen de voor- en nadelen van FP. Om inzicht te krijgen in deze aspecten van FP en de counseling omtrent FP te verbeteren, zijn de uitkomsten van vijf en een half jaar fertiliteitspreservatie in het UMC Utrecht verzameld.

In Nederland wordt bij 1 op de 47 vrouwen in de vruchtbare levensfase (0-39 jaar) de diagnose kanker gesteld.¹ Het betreft met name vrouwen met borstkanker en hematologische maligniteiten. Eén van de negatieve effecten van de behandeling van kanker is mogelijke schade aan de gonaden, met mogelijk premature ovariële insufficiëntie en onvruchtbaarheid tot gevolg.² Door de aanzienlijke daling van de mortaliteit,³ krijgt kwaliteit van leven na kanker een steeds belangrijkere rol binnen de behandeling.⁴ Zorgen omtrent verlies van fertiliteit kunnen leiden tot verminderde kwaliteit van leven.⁵ Counseling over fertiliteitspreservatie door een gespecialiseerd gynaecoloog heeft een positieve invloed op coping en kwaliteit van leven, ongeacht de keus die hieruit voortvloeit.^{6,7} De verwijfsgraad blijft met minder dan tien procent echter laag.⁸

De oncologische behandeling en de leeftijd van patiënt bepalen het risico op fertiliteitsverlies.^{9,10} Technieken voor fertiliteitspreservatie (FP) omvatten embryo-, eicel- en ovariumcryopreservatie, waarvan de laatste vooralsnog als experimenteel wordt beschouwd. Ovariopexie (transpositie van de ovaria) kan worden overwogen bij lokale radiotherapie in het kleine bekken.¹¹

Embryo- en eicelcryopreservatie vereisen ovariële stimulatie en een follikelpunctie. Buiten de bekende risico's als het ovariële hyperstimulatiesyndroom, infectie en bloeding, moet bij oncologische patiënten ook de tijdsfactor worden meegewogen. Ovariële stimulatie neemt ongeveer twee weken in beslag.^{9,10} Tevens zouden de hoge oestrogeenspiegels hormoongevoelige borstkanker nadelig kunnen beïnvloeden. Tijdens ovariële stimulatie kan een anti-oestrogeen zoals Tamoxifen of een aromataseremmer zoals Letrozol gebruikt worden.^{12,13} Of de toevoeging van Tamoxifen en Letrozol meerwaarde heeft, wordt onderzocht in de lopende STIM-trial (Consortium 2.0 NVOG) bij borstkankerpatiënten die kiezen voor fertiliteitspreservatie en ovariële stimulatie. Ovariumcryopreservatie kan overwogen worden, als er op oncologische gronden onvoldoende tijd is voor ovariële stimulatie en als de kans op infertiliteit hoog wordt ingeschat.^{9,10,17} De risico's van chirurgische complicaties bij een laparoscopische ovariëctomie zijn klein, maar kunnen uitstel van de oncologische behandeling tot gevolg hebben.¹⁴ Tevens is er, afhankelijk van het soort tumor, een risico van herintroductie van maligne cellen beschreven bij het terugplaatsen van het ovariumweefsel.^{15,16} Deze studie onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van FP-technieken in vrouwelijke patiënten alvorens een gonadotoxische behandeling te ondergaan, met als doel het verbeteren van counseling over FP en het vergroten van de aandacht voor FP.

Methode

Studiedesign en -populatie

Dit is een retrospectief dwarsdoorsnede-onderzoek uitgevoerd in het UMC Utrecht, waarin alle vrouwelijke patiënten die tussen 1 juni 2010 en 1 december 2015 gecounseld zijn over FP werden geïncludeerd.

Fertiliteitspreservatiecounseling in het UMC Utrecht

Alle patiënten die naar het UMC Utrecht werden verwezen, werden met spoed gezien door een gynaecoloog met expertise op het gebied van FP. Deze coun-

seling was vastgelegd in een lokaal protocol, gebaseerd op de aanbevelingen van de *richtlijnen Behoud ovariële functie na kankerbehandeling* en de *American Society of Clinical Oncology*.^{9,10,17} Patiënten werden geïnformeerd over enerzijds de gonadotoxiciteit van de oncologische behandeling en de (on)mogelijkheden en risico's van fertiliteitspreservatie anderzijds. Afhankelijk van de individuele patiënt werden embryo-, eicel- en ovariumcryopreservatie, ovariopexie, (hoogtechnologisch) draagmoederschap en/of eiceldonatie besproken.

Ovariële stimulatie

Ovariële stimulatie werd uitgevoerd volgens het GnRH-antagonist-, GnRH-agonist- of lutealefaseprotocol.^{18,19} Bij voorkeur werd het GnRH-antagonistprotocol gevolgd en de ovulatie getriggerd met een GnRH-agonist. In het STIM-trialprotocol werd direct één dag na stoppen van orale anticonceptie of Provera gestart met ovariële stimulatie.

Het GnRH-agonist lang protocol had de voorkeur wanneer de patiënt in de midluteale fase van de cyclus of ouder was dan veertig jaar en er niet te grote tijdsdruk was. Bij hoge tijdsdruk werd gestart in de luteale fase met FSH 225 tot 300 IE en tegelijkertijd met een GnRH-antagonist.¹⁹

De follikelpunctie werd bij eicelcryopreservatie 35,5

uur na ovulatietrigger verricht, bij embryocryopreservatie 36 uur na ovulatietrigger, waarna de bevruchting middels intra-cytoplasmatische sperminjectie plaatsvond. Embryo's werden op dag drie of vier na de bevruchting ingevroren.

Patiënten met hormoongevoelig mammacarcinoom kregen tijdens de ovariële stimulatie Letrozol 5 mg per dag, Tamoxifen 60 mg per dag of kregen geen anti-hormoonbehandeling (sommigen in kader STIM-trial). Er werd geen antibiotische profylaxe bij de follikelpunctie gegeven, tenzij er sprake was van een verhoogd risico op infectie. Bij patiënten met vagina-carcinoom of cervixcarcinoom met vaginale door-groei werd niet vaginaal gepuncteerd, maar laparoscopisch.

Datacollectie

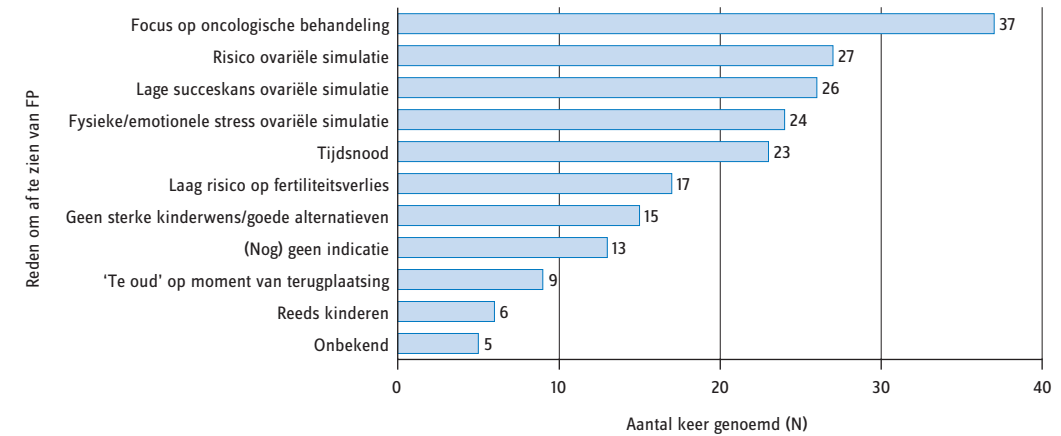
De patiëntkarakteristieken werden uit het elektronisch patiëntendossier 'ChipSoft EZIS' verzameld. Uit de elektronische patiëntendossiers 'FertiBase' en 'Landelijk Specialistisch Fertilitieit Dossier (LSDF)' werden de stimulatie, behandelings- en laboratorium gegevens verzameld.

Een *follow-up* afspraak werd niet standaard afgesproken. Alleen als een patiënt de poli had bezocht vóór 1 december 2015 werden, voor zover geïndiceerd, gegevens verzameld over de tijdsduur sinds de

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

| | Totaal (N = 199) | IVF (N = 79) | Geen IVF (N = 120) | P-waarde |
|-------------------------------------|------------------|--------------|--------------------|------------|
| Leeftijd in jaren | | | | |
| Gemiddelde ± SD | 30,0 ± 6,4 | 30,5 ± 4,3 | 29,6 ± 7,5 | 0,280 (ns) |
| Relatie | | | | |
| Ja | 142 (71,4) | 62 (78,5) | 80 (66,7) | |
| Nee | 57 (28,6) | 17 (21,5) | 40 (33,3) | 0,080 (ns) |
| Kinderen | | | | |
| Ja | 55 (27,6) | 21 (26,6) | 34 (28,3) | |
| Nee | 144 (72,4) | 58 (73,4) | 86 (71,7) | |
| Indien ja: mediaan (range) | 1 (0-3) | 1 (0-3) | 1 (0-3) | 0,872 (ns) |
| Medische indicatie | | | | |
| Mammacarcinoom* | 114 (57,3) | 50 (63,3) | 64 (53,3) | |
| Overige maligniteiten | 70 (35,2) | 23 (29,1) | 47 (39,2) | |
| Benigne aandoeningen | 12 (6,0) | 5 (6,3) | 7 (5,8) | |
| Oncologische genmutatie | 3 (1,5) | 1 (1,3) | 2 (1,7) | 0,520 (ns) |
| Verwacht risico op amenorroe | | | | |
| Laag (< 20%) | 18 (9,0) | 3 (3,8) | 15 (14,1) | |
| Intermediair (20-80%) | 111 (55,8) | 51 (64,6) | 60 (56,1) | |
| Hoog (> 80%) | 41 (20,6) | 16 (20,3) | 25 (23,4) | |
| Onbekend | 16 (8,0) | 9 (11,4) | 7 (6,5) | 0,075 (ns) |
| Indicatie vervallen vóór keuze | 13 (6,5) | | | |

Data zijn weergegeven als aantal (%) tenzij anders vermeld. Leeftijd is geanalyseerd middels ongepaarde T-toets, overige nominale variabelen middels chi-kwadratoets. De patiënten van wie de indicatie voor gonadotoxische therapie (en daarmee FP) vervallen was voor de behandelkeuze gemaakt werd, zijn niet meegenomen in de chi-kwadratoets. *Eén patiënte was op het moment van FPC tevens gediagnosticeerd met M. Hodgkin.



Figuur 1. Redenen om af te zien van FP

eerste counseling over FP, cyclusherstel, kinderwens, wijze van conceptie, aantal ontdooide embryo's of eicellen, ontstane zwangerschappen en uitkomsten van de zwangerschappen.

Om de verwijfsgraad te berekenen, zijn data van de Nederlandse Kankerregistratie gebruikt over de incidentie van kanker in de provincie Utrecht.¹

Statistische analyse

Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van IBM SPSS voor Windows, versie 23.0. Data zijn weergegeven als absolute aantallen met percentages, als gemiddelde met standaarddeviatie (SD) of als mediaan met *range*. Redenen om af te zien van fertiliteitspreservatie werden gecategoriseerd en weergegeven als absolute aantallen. De ongepaarde t-toets werd gebruikt voor het analyseren van intervalvariabelen en de chi-kwadratoets voor nominale variabelen. P-waarden minder dan 0,05 werden als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

In het UMC Utrecht werden tijdens de studieperiode 199 patiënten met een geplande gonadotoxische behandeling gecounseld over FP. Patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. De meest voorkomende maligniteiten onder 'overige maligniteiten' waren M. Hodgkin (*n*=23; 11,6%) en cervixcarcinoom (*n*=15; 7,5%). Drie patiënten (1,5%) waren reeds gestart met chemotherapie.

109 patiënten (54,8%) kozen ervoor geen enkele vorm van FP te ondergaan. 79 patiënten (39,7%) opteerden voor ovariële stimulatie met embryo- (*n*=48, 60,8%), eicel- (*n*=28, 35,4%) cryopreservatie of een combinatie (*n*=3, 3,8%). Twee behandelingen hiervan hebben elders plaatsgevonden. Veertien patiënten (7,0%) kozen voor (een combinatie met) technieken als ovariumcryopreservatie en/of ovariopexie. Veel vrouwen die afzagen van FP gaven hiervoor meerdere redenen aan. Deze waren in vrijwel

alle patiëntendossiers gedocumenteerd en zijn weer-gegeven in figuur 1.

Ovariële stimulatie

AFC voorafgaand aan ovariële stimulatie was bij 59 patiënten bepaald en was onder de tien bij veertien van hen (23,7%). In totaal zijn 107 cycli gestart bij 77 patiënten. Hiervan ondergingen 47 patiënten (61,0%) één cyclus, 25 patiënten (32,5%) twee cycli en vijf patiënten (6,5%) drie cycli. Het antagonistprotocol werd het vaakst (*n*=70, 65,4%) gebruikt, gevolgd door het agonist protocol (*n*=31, 29,0%) en het luteale fase-protocol (*n*=6, 5,6%). De gemiddelde stimulatie-duur was 9,9 ± 2,2 dagen met een gemiddelde startdosering van 184,1 ± 43,5 IE FSH per dag en een totale stimulatie-dosis van 1886,5 ± 654,7 IE FSH. Gecancelde cycli (*n*=6, 5,6%) zijn in de analyse van IVF uitkomsten na follikelaspiratie geëxcludeerd. IVF uitkomsten zijn weergegeven in tabel 2.

Lage respons, gecancelde cycli en complicaties

Vier patiënten (5,2%) hadden geen geschikte embryo's en/of oöcyten om in te vriezen. Eén patiënt heeft daarop gekozen voor ovariopexie. Bij twee patiënten (2,6%) werd de cyclus gecanceld alvorens de follikelaspiratie plaatsvond, vanwege een lage respons op ovariële stimulatie. Vier cycli (3,7%) zijn gecanceld vanwege het vervallen van de indicatie voor gonadotoxische behandeling (*n*=2; 1,9%), zwangerschap tijdens stimulatie (*n*=1; 0,9%) en overstimulatie (*n*=1; 0,9%). In het laatste geval was er tijd om een tweede cyclus te ondergaan. Er zijn geen complicaties vermeld die leidden tot uitstel van de oncologische behandeling.

Follow-up

Tijdens de relatief korte studieperiode zijn er bij vier vrouwen cryoembryo's teruggeplaatst, leidend tot twee klinische zwangerschappen en in ieder geval één levendgeborene (tabel 3). Twee fertiliteitstrajec-tien liepen nog aan het eind van de studieperiode. In totaal waren naar ons weten tien vrouwen zwanger

Tabel 2. Uitkomsten IVF na follicelaspriatie

| | Embryovitrificatie (N = 63 cycli) | Eicelvitricatie (N = 38 cycli) |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Aantal eicellen geogst (N) | 9,8 ± 5,8 | 10,5 ± 5,6 |
| Aantal eicellen in metafase II (N) | 7,8 ± 4,7 | 8,3 ± 4,4 |
| Aantal 2PN zygoten (N) | 5,4 ± 3,8 | |
| Aantal ingevroren embryo's / eicellen per cyclus (N) | 4,6 ± 3,3 | 8,1 ± 4,4 |

Data zijn uitgedrukt in gemiddelde ± SD. Cycli gecancelled voor de follicelpunctie zijn geëxcludeerd.

Tabel 3. IVF cycli met ontdoode embryo's

| Initiële pathologie; leef-tijd (jr) | # ingevroren embryo's | Tijd sinds FP intake (mnd) | Cryocycli | #ontdoode embryo's | # geplaatste embryo's | Klinische zwangerschap; uitkomst |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Mammacarcinoom; 31 | 7 | 39 | 1 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 2 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 3 | 2 | 1 | Ja; niet gedocumenteerd |
| Hodgkin recidief; 27 | 3 | 30 | 1 | 1 | 1 | Ja; levendgeborene |
| | | | Mammacarcinoom; 33 | 7 | 31 | 1 |
| | | | 2 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 3 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 4 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 5 | * | * | * |
| | | | Ovarium borderline tumor; 33 | 9 | 6 | 1 |
| | | | 2 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 3 | 2 | 1 | Nee |
| | | | 4 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 5 | 1 | 1 | Nee |
| | | | 6 | 1 | 1 | * |

= aantal. * Embryotransfer respectievelijk controle zwangerschap vallen buiten studieperiode.

na spontane conceptie en één na IVF-behandeling elders. Hiervan hebben in ieder geval vier zwangerschappen geleid tot levendgeborenen en één tot een spontane abortus. Van de overige zwangerschappen is de uitkomst ons onbekend. De zwangerschap tijdens de ovariële stimulatie zoals eerder vermeld, is in deze analyse niet meegenomen.

Zes patiënten zijn tijdens de studieperiode overleden na respectievelijk vier maanden (systemisch juveniele artritis), zes maanden (vaginacarcinoom), veertien maanden (cervixcarcinoom, cervixcarcinoom), achttien maanden (mammacarcinoom) en 32 maanden (cervixcarcinoom).

Verwijsgraad

Van 1 januari 2010 tot en met 31 december 2014 werden 1715 vrouwen tussen de 0 en 45 jaar in de provincie Utrecht met een vorm van kanker gediagnosticeerd.¹ Geëxtrapoleerd naar een studieperiode van vijf en een half jaar zijn dit 1887 vrouwen. De verwijsgraad wordt hiermee geschat op 10,5%. Het aantal verwezen patiënten per jaar laat geen duidelijk stijgende lijn zien.

Discussie

De gemiddelde leeftijd van patiënten ten tijde van counseling was dertig jaar. De meerderheid had een

partner en geen kinderen. Mammacarcinoom kwam met 57,3% het vaakst voor, gevolgd door Hodgkin lymfoom (11,6%) en cervixcarcinoom (7,5%). Ruim de helft (54,8%) van de patiënten zag af van enige vorm van FP, 39,7% koos voor embryo- en/of eicelcryopreservatie en 7,0% voor ovariumcryopreservatie of ovariopexie. Dit komt overeen met een studie uit Nijmegen, waar respectievelijk 51%, 35% en 7% koos voor geen behandeling, embryo- of eicelcryopreservatie en ovariumcryopreservatie.⁸ De meerheid koos voor cryopreservatie van embryo's (n=48, 60,8%) versus cryopreservatie van eicellen (n=28, 35,4%). Veelal is deze keuze gebaseerd op het wel of niet hebben van een vaste mannelijke partner. Aangezien het invriezen van eicellen niet meer als experimenteel wordt beschouwd is het te verwachten dat meer vrouwen hun eicellen zullen invriezen, omdat ze dan onafhankelijk zijn van een partner bij toekomstig gebruik.

De belangrijkste redenen om van FP af te zien waren zorgen om (hormonale) risico's, de geringe successans, de belasting van ovariële stimulatie en het willen focussen op de oncologische behandeling. Dit is in overeenstemming met eerdere studies, hoewel in deze studies ook kosten een grote rol speelden in de besluitvorming.²⁰⁻²² In Nederland wordt FP op medische indicatie volledig vergoed vanuit de basisverzekering.

Slechts een klein aantal studies is gepubliceerd over de effectiviteit van FP in oncologische patiënten in vergelijking met een subfertiële controlegroep.²³ De meta-analyse van Friedler et al. (n=218) liet significant minder eicellen in metafase II zien in de groep oncologische patiënten (9,0 ± 6,5 vs. 10,8 ± 6,7, p=0,002), mogelijk op basis van de onderliggende maligne aandoening en/of een milder stimulatieprotocol dat gebruikt wordt bij oncologische patiënten. Het aantal 2PN-embryo's was echter niet significant verschillend (7,98 ± 5,2 vs. 8,08 ± 5,1, p=0,81). Na embryo-transfers in twintig ('post'-oncologische) patiënten oversteeg het succespercentage met tien levendgeborenen en twee zwangerschappen op het moment van publiceren de 50%. Hoewel deze cijfers veelbelovend zijn, is in onze studie een langere en gestructureerde follow-up noodzakelijk om een indruk te krijgen van het aantal zwangerschappen en levendgeborenen. Daarnaast is de langere follow-up tijd waardevol om het uiteindelijke gebruik van gecryopreserveerde materiaal te evalueren, evenals het aantal spontane zwangerschappen.

Om de opbrengst, kosten, bijwerkingen en complicaties van IVF te optimaliseren, is de laatste jaren een mild stimulatieprotocol onderzocht, dat in het UMC Utrecht wordt gebruikt.²⁴ Dit zou tot dezelfde hoeveelheid kwaliteits goede embryo's leiden, doordat de eicellen, weliswaar in aantal minder van betere kwaliteit zijn. Het gemiddeld aantal van 7,8 ± 4,7 mature eicellen per cyclus met een fertiliteitsgraad van 69,2%, resulterend in 5,4 ± 3,8 2PN-embryo's en 4,6 ± 3,3 ingevroren embryo's is vergelijkbaar met patiënten in ons centrum die IVF ondergaan vanwege subfertiliteit. Courbiere et al. vond een gemiddeld aantal van 6,1 ± 4,2 mature eicellen met een fertiliteitsgraad van 72,3%, resulterend in 4,4 ± 3,3 2PN-embryo's en 4,2 ± 3,1 ingevroren embryo's.²⁵ De gemiddelde stimulatiedosis werd niet genoemd in het artikel. Friedler et al. rapporteerde een gemiddeld aantal mature eicellen van 9,0 ± 6,5 in oncologische patiënten, een fertiliteitsgraad tussen de 66,7% en 75,9% en een gemiddeld aantal 2PN-embryo's van 7,98 ± 5,2.²³ Dit verschil is mogelijk te verklaren met de duidelijk hogere stimulatiedosering van 3031 ± 1726 IE in 10,9 ± 2,2 dagen, ten opzichte van 1886,5 ± 654,7 IE in 9,9 ± 2,2 dagen in onze studie. Het aantal ingevroren embryo's werd niet genoemd in het artikel van Friedler et al. Kwaliteit van embryo's werd in geen enkele studie meegenomen, waardoor evaluatie van het milde stimulatieprotocol niet mogelijk is.

Enkele studies rapporteren complicaties van IVF bij oncologische patiënten.^{14,20} Lawrenz et al. en Klock et al. vermeldden respectievelijk geen en één complicatie (intra-abdominale bloeding), echter zonder uitsel van de oncologische behandeling tot gevolg hebbend. In onze studie leidden zwangerschap tijdens stimulatie (n=1) en overstimulatie (n=1) tot twee *cancel's* (1,9%), beide niet leidend tot uitstel van oncolo-

gische behandeling. Het aantal lage responders (7,8% van het aantal patiënten dat koos voor IVF) in onze studie is vergelijkbaar met andere studies (2,9-18%).^{14,20,26,27}

Om de mogelijkheden van een toekomstige zwangerschap te vergroten, ondanks de (relatief) weinig gecryopreserveerde embryo's en/of eicellen, is er de mogelijkheid FP-technieken te combineren.²⁸ Recent heeft Dolmans et al. aangetoond dat de combinatie van ovariumcryopreservatie gevolgd door ovariële stimulatie voor embryocryopreservatie het aantal noch de kwaliteit van de embryo's aantast. Ook zorgde deze combinatie niet voor vertraging van de oncologische behandeling. Hierbij werd van beide ovaria 20% van het weefsel verwijderd middels laparoscopische biopsie. Huober-Zeeb et al. concludeerden eerder in een pilot al dat dit een veilige methode lijkt om de effectiviteit van FP te vergroten.²⁹ In onze studie kozen twee patiënten voor ovariumcryopreservatie in combinatie met eicelcryopreservatie. Gezien de resultaten is het interessant deze optie al tijdens de *counseling* te bespreken. Hierbij moeten de voordelen echter worden afgewogen tegen de risico's van complicatie en kosten; het gevaar op overbehandeling van intermediair- en laag risicogroepen ligt op de loer.

Wij schatten dat wij 10,5% van alle vrouwen met kanker tussen de 0 en 45 jaar in de regio Utrecht gezien hebben voor counseling over fertiliteitspreservatie. Dit is iets hoger dan de verwijsgraad van 8,6% die Bastings et al. rapporteerden over de periode 2009-2011 in de regio Nijmegen.⁸ Deze data waren net als in onze studie afkomstig van de Nederlandse Kankerregistratie.¹ Verklaringen voor de lage verwijsgraad zijn uiteenlopend. Enerzijds toonde de studie van Bastings et al. dat artsen met beperkte kennis over FP minder frequent verwijzen.⁸ Het vergroten van kennis en bewustwording binnen deze groep zou het aantal verwijzingen kunnen vergroten. Dit verdient dan ook aandacht om de zorg rondom fertiliteitspreservatie te verbeteren. Anderzijds zal een aantal oncologische patiënten geen gonadotoxische therapie nodig hebben en daarmee is counseling over FP ook niet nodig. Een slechte oncologische prognose en tijdsdruk ten aanzien van de oncologische behandeling kunnen ook meespelen in de lage verwijsgraad.³⁰ Echter, gezien *counseling* over fertiliteitspreservatie kan bijdragen aan een betere coping, is dit ook geïndiceerd wanneer FP geen realistische optie is.³¹ Tot slot is het mogelijk dat, met een gemiddelde leeftijd van 29,5 jaar voor het krijgen van een eerste kind en een gemiddeld aantal kinderen van 1,7 in Nederland,³² een deel van de oncologische patiënten al een compleet gezin heeft, of anderszins geen interesse heeft in *counseling* over fertiliteitspreservatie.

Onze studie is de eerste met data over wie in Nederland bij kanker gebruik maakt van fertiliteitspreser-

vatie, hoe vaak en welke methoden voor fertiliteitsbehoud worden toegepast en resultaten betreffende veiligheid en effectiviteit van ovariële stimulatie bij kankerpatiënten. Onze studie heeft enkele limitaties. Er kunnen enkele patiënten die wel gecounseld zijn missen, omdat deze niet als zodanig zijn geregistreerd. Daarnaast is er geen systematische follow-up wat betreft oncologisch beloop, reproductieve gegevens en gebruik van ingevroren materiaal. Systematische follow-up is nodig om hier inzicht in te verkrijgen.

Referenties

- Nederlandse Kanker Registratie. <http://www.cijfersoverkanker.nl/>. Geraadpleegd op 30 november 2015.
- Blumenfeld Z. *Chemotherapy and fertility*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Jun;26(3):379-90.
- Siegel R., J. Ma, Z. Zou & A. Jemal. *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
- Skinner R., W.H. Wallace & G.A. Levitt. *UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood*. Lancet Oncol. 2006;7(6):489-498.
- Rosen A., K.A. Rodriguez-Wallberg & L. Rosenzweig. *Psychosocial distress in young cancer survivors*. Semin Oncol Nurs. 2009;25(4):268-277.
- Letourneau J.M., E.E. Ebbel & P.P. Katz. *Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer*. Cancer. 2012;118(6):1710-1717.
- Deshpande N.A., I.M. Brain & F.L. Meyer. *Impact of Fertility Preservation Counseling and Treatment on Psychological Outcomes Among Women with Cancer: A Systematic Review*. Cancer 2015.
- Bastings L., O. Baysal, C.C. Beerendonk, D.D. Braat & W.L. Nelen. *Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients*. Hum Reprod. 2014;29(10):2228-2237.
- Lee S.J., L.R. Schover, A.H. Partridge, P. Patrizio, Wallace et al. *American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients*. J Clin Oncol. 2006;24(18):2917-2931.
- Metzger M.L., L.R. Meacham, B. Patterson, J.S. Casillas, L.S. Constine et al. *Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: Guidelines for the assessment and management of female reproductive complications*. J Clin Oncol. 2013;31(9):1239-1247.
- Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). *Landelijke richtlijn, versie 3.0: Cervixcarcinoom*. 2012.
- Kim J, Turan V, Oktay K. *Long-term safety of letrozone and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer*. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan 11:[Epub ahead of print]
- Meirow D., H. Raanani, E. Maman, S. Paluch-Shimon, M. Shapira et al. *Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies*. Fertil Steril. 2014;102(2):488-495.
- Lawrenz B., J. Jauckus, M.S. Kupka, T. Strowitzki & M. von Wolff. *Fertility preservation in >1,000 patients: Patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques*. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(3):651-656.
- Dolmans M.M., P. Jadoul, S. Gilliaux, C.A. Amorim, V. Luyckx et al. *A review of 15 years of ovarian tissue bank activities*. J Assist Reprod Genet. 2013;30(3):305-314.
- Rosendahl M., M.T. Andersen, E. Ralfkiaer, L. Kjeldsen, M.K. Andersen et al. *Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia*. Fertil Steril. 2010;94(6):2186-2190.
- Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). *Landelijke richtlijn, versie 1.0: Behoud ovariële functie na kankerbehandeling*. 2009.
- Felberbaum RE, Ludwig M, Diedrich K. *Are we on the verge of a new era in ART?* Hum Reprod. 1998 Jul;13(7):1778-80. Review.
- von Wolff M., C.J. Thaler, T. Frambach, C. Zeeb, B. Lawrenz et al. *Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase*. Fertil Steril. 2009;92(4):1360-1365.20.
- Klock S.C., J.X. Zhang & R.R. Kazer. *Fertility preservation for female cancer patients: Early clinical experience*. Fertil Steril. 2010;94(1):149-55.
- Niemasik E.E., J. Letourneau, D. Dohan, A. Katz, M. Melisko et al. *Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: A qualitative study of female California cancer survivors*. J Cancer Surviv. 2012;6(3):324-32.
- Yee S., K. Abrol, M. McDonald, M. Tonelli & K.E. Liu. *Addressing oncofertility needs: Views of female cancer patients in fertility preservation*. J Psychosoc Oncol. 2012;30(3):331-46.
- Friedler S., O. Koc, Y. Gidoni, A. Razieli & R. El-Ron. *Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: A systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril. 2012;97(1):125-133.
- Verberg M.F., N.S. Macklon, G. Nargund, R. Frydman, P. Devroey et al. *Mild ovarian stimulation for IVF*. Hum Reprod Up-date. 2009;15(1):13-29.
- Courbiere B., C. Decanter, S. Bringer-Deutsch, N. Rives, S. Mirallie et al. *Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: A French multicentre cohort study*. Hum Reprod. 2013;28(9):2381-2388.
- Quintero R.B., A. Helmer, J.Q. Huang & L.M. Westphal. *Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer*. Fertil Steril. 2010;93(3):865-868.
- Oktay K., G. Sahin, K.F. Ucar, D. Barad, H. Blanchette et al. *Fertility preservation is an emerging discipline extending beyond cancer patients: Analysis of a large experience*. Fertil Steril. 2008;90, Supplement(0):S51.
- Dolmans M.M., M.L. Marotta, C. Pirard, J. Donnez & O. Donnez. *Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes*. J Ovarian Res. 2014;7:80-014-0080-8.
- Huober-Zeeb C., B. Lawrenz, R.M. Popovici, T. Strowitzki, A. Germeyer et al. *Improving fertility preservation in cancer: Ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined*. Fertil Steril. 2011;95(1):342-344.
- Forman E.J., C.K. Anders & M.A. Behera. *A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients*. Fertil Steril. 2010;94(5):1652-1656.
- Saito K., K. Suzuki, A. Iwasaki, Y. Yumura & Y. Kubota. *Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer*. Cancer. 2005;104(3):521-524.
- Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *Geboorte; kerncijfers*. Beschikbaar via: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/default.htm>. Geraadpleegd op 30 november 2015.

Samenvatting

Stijgende overlevingskansen na kankerbehandeling hebben ertoe geleid dat fertiliteitspreservatie (FP) een steeds belangrijkere plaats inneemt binnen de behandeling van kanker. De huidige technologie maakt cryopreservatie van embryo's, eicellen en ovariumweefsel mogelijk. Om inzicht te krijgen in de veiligheid en effectiviteit van fertiliteitspreservatie (FP), zijn de uitkomsten van vijf en een half jaar FP in het UMC Utrecht verzameld ($n = 199$). Vrouwen met mammacarcinoom in de fertiele levensfase vormen de grootste groep die verwezen wordt (57% van totaal). Ruim de helft (55%) van de patiënten zag af van enige vorm van FP. Ovariële stimulatie voor het cryopreserveren van embryo's en/of eicellen bij oncologische patiënten lijkt veilig met een effectiviteit gelijk aan vrouwen met de indicatie subfertiliteit. Systematische follow-up is noodzakelijk om het aantal zwangerschappen en levendgeborenen in kaart te brengen en te evalueren hoe groot de vraag naar gecryopreserveerd materiaal is. Waarschijnlijk wordt een deel van de oncologische patiënten in de regio onterecht nog niet verwezen.

Trefwoorden

kanker, fertiliteitspreservatie, ovariële stimulatie, cryopreservatie, vitrificatie

Summary

Whereas the mortality rate of cancer has decreased significantly over the last two decades, quality of life after cancer becomes more important. Current technologies include cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue. To gain insight in safety and efficacy of fertility preservation (FP), data from

five and a half years fertility preservation in the UMC Utrecht have been collected ($n = 199$). These outcomes can improve counseling regarding FP. Women in the reproductive-age with breastcancer (57%) were referred most frequently. Most of the counselled patients (55%) refrained from FP. Controlled ovarian stimulation for cryopreservation of embryos and/or oocytes appears to be safe and as effective as controlled ovarian stimulation for infertility indications. Systematic follow-up is necessary to evaluate the number of pregnancies, live births and need for cryopreserved gametes and tissue. It is suspected that a substantial proportion of the eligible patients in this region was not referred for a counseling about FP.

Keywords

cancer, fertility preservation, controlled ovarian stimulation, cryopreservation, vitrification

Correspondentie

dr. A.M.E. Bos, Gynaecoloog V&G
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispostnummer F.05.126
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

Belangenverstrengeling

De auteurs Bos en Burgers verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. Prof. Dr. B.C.J.M. Fauser ontving financiële ondersteuning voor wetenschappelijk onderzoek van (in alfabetisch volgorde): Andromed, Ardana, Ferring, Genovum, Merck Serono, MSD, Organon, Pantharei Bioscience, PregLem, Schering, Schering Plough, Serono en Wyeth.

Er zijn nog jubileumboeken gratis af te halen bij de NVOG tijdens het aanstaande Gynaecongres.

Ieder lid van de NVOG heeft recht op een exemplaar van het jubileumboek 125 jaar Tijdschrift voor de Nederlandse Gynaecoloog. Maar er zijn nog enkele tientallen over. Wie nog meer exemplaren wil hebben is welkom bij de stand van de NVOG.



Een zeldzame oorzaak van buikpijn post-partum: vena ovarica trombose

drs. M.C. Verwijs ANIOS gynaecologie

dr. G.G. Bon gynaecoloog

drs. E.J. Roos gynaecoloog

Allen afdeling gynaecologie, Tergooi

In dit artikel worden twee casus besproken van recent bevallen vrouwen met een trombose van de vena ovarica. Bij onbegrepen pijn onder in de buik en koorts post-partum moet een vena-ovarica-trombose in de differentiaaldiagnose staan. Dit ziektebeeld kan namelijk, indien onbehandeld, tot ernstige gevolgen leiden zoals een longembolie. De behandeling is antibiotica en anticoagulantia, maar chirurgisch ingrijpen is soms noodzakelijk.

Casus A

Een 31-jarige patiënte, para 2, presenteerde zich vier dagen post-partum op de polikliniek Gynaecologie en Verloskunde van ons ziekenhuis met buikpijn en koorts. De algemene voorgeschiedenis vermeldde een tonsillectomie. Haar obstetrische voorgeschiedenis vermeldde een zwangerschap anderhalf jaar eerder waarbij ze een *pregnancy-induced hypertension* had. Hiervoor werd zij ingeleid bij 37+6 weken; er werd een jongen geboren met een gewicht van 3850 gram (p95-p97).

In de huidige graviditeit had zij reeds bij een amenoroe duur van dertien weken een hypertensie zonder klachten, waarvoor er methyl dopa gestart werd. Een OGTT, die afgenomen was in verband met macrosomie bij de vorige partus, liet geen afwijkingen zien. Ze heeft voorts twee ongecompliceerd verlopen urineweginfecties gehad.

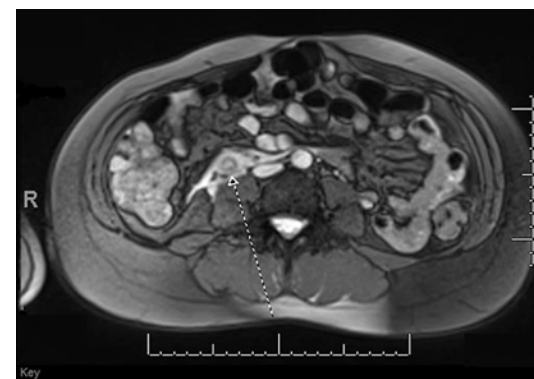
Ze was bij AD 39+1 weken spontaan in partu gekomen. Er werd een jongen geboren met een normaal gewicht, 3460 gram (p20-50), en een Apgarscore van 9/10. Na de bevalling was de bloeddruk met medicatie onder controle. Zij kon na een periode van 24 uur observatie in goede conditie naar huis worden ontslagen.

Patiënte presenteerde zich drie dagen na ontslag met sinds enkele uren continue buikpijn rechtsonder in de buik, met koorts tot 39°C. Ze was hierbij misselijk, maar had niet gebraakt. Het vloeiende was minimaal. Zij had geen riekende lochia en geen klachten

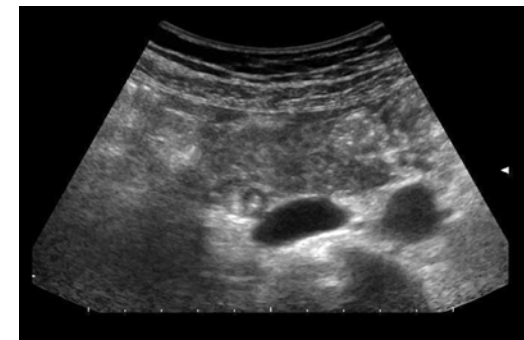
bij mictie en defaecatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een niet-acuut zieke vrouw met matige pijn, een temperatuur van 38,0°C auriculair, een bloeddruk van 145/85 mmHg en een pols van 100 slagen per minuut. Ze had normale peristaltiek en een soepele buik die drukkijnlijk was rechtsonder, met evidente loslaatpijn.

Bij bloedonderzoek viel een leukocytose op van 16×10^9 per liter, een CRP van 62 mg/l en een Hb van 6,0 mmol/l. Het urinesediment liet 0-5 leukocyten en 3-15 erythrocyten per veld zien. Bij de vaginale echo werden geen afwijkingen gezien, met name geen aanwijzingen voor een placentarest of stolsel in het cavum uteri. Anus-, genitaal- en urinekweken werden afgenomen.

Een gynaecologische oorzaak van de pijn leek niet waarschijnlijk. Omdat een appendicitis hoog in de differentiaaldiagnose stond, werd de Heelkunde in consult gevraagd. Op de MRI-abdomen werd een normale appendix gezien, maar werd een variceuze vena ovarica rechts gezien, opvallend asymmetrisch ten opzichte van links, verdacht voor een trombose (figuur 1). Bij de echo-abdomen werd de trombose op basis van acute tromboflebitis van de vena ovarica rechts op tot aan de vena cava inferior bevestigd (figuur 2).



Figuur 1



Figuur 2

Gestart werd met amoxicilline/clavulaanzuur viermaal daags 1200 mg intraveneus en Nadroparine 19.000 IE anti-Xa/ml 0,6 ml subcutaan eenmaal daags. Ter pijnstilling werd er gestart met Paracetamol en Diclofenac. Oriënterend stollingsonderzoek (APTT en PT) was niet afwijkend. Er was geen voorgeschiedenis van een trombose. Na een dag was de koorts verdwenen en daalden de infectieparameters. Alle afgenomen kweken waren negatief.

Na vier dagen kon zij in goede conditie worden ontslagen. Poliklinisch werd de nadroparine overgezet op acenocoumarol. Het gebruik van de combinatiepil werd haar afgeraden vanwege de trombose. Nader onderzoek naar de stollingsfactoren werd enkele maanden postpartum verricht; hierbij werden geen afwijkingen gevonden.

Casus B

Een 26-jarige patiënte, para 2, presenteerde zich twee dagen postpartum met pijnklachten laag onder in de buik.

Haar obstetrische voorgeschiedenis vermeldde een spontane partus bij AD 39+6 weken vier jaar eerder; er was toen sprake van meconiumhoudend vruchtwater, maar verder verliep de partus ongecompliceerd. Er werd een meisje geboren met een normaal gewicht voor de termijn, 3500 gram (p50-80). De algemene voorgeschiedenis was blanco.

In de huidige graviditeit kreeg zij een ijzerebrek-anemie waarvoor ferrofumaraat voorgeschreven werd. Patiënte werd bij AD 39+3 weken ingeleid bij klachten van algemene malaise en een discrepantie draagkracht-draaglast. De bevalling verliep voorspoedig; er werd een meisje geboren met een normaal gewicht, 3370 gram (p20-50).

Twee dagen postpartum presenteerde patiënte zich met stekende pijn laag onder in de buik sinds twee dagen. Ze had normaal vaginaal bloedverlies, zonder riekende lochia. De patiënte had geen koorts gehad thuis. Er waren geen klachten bij mictie en defaecatie en ze was niet misselijk. Ze had alhier een temperatuur van 37,6°C. Er werd een niet zieke vrouw met pijn gezien. Bij lichamelijk onderzoek was sprake

van een zeer gevoelige onderbuik bij palpatie; verder waren er geen bijzonderheden. In het bloed waren leukocyten $10,9 \times 10^9$ per liter, een CRP van 116 mg/l, en een BSE van 50 mm/u. Bij de transvaginale echo werd er een cavum zonder afwijkingen gezien. Patiënte werd opgenomen onder verdenking endometritis, en er werd gestart met amoxicilline/clavulaanzuur 1200 mg viermaal daags intraveneus. Na twee dagen was de patiënte klinisch beter en was het CRP gedaald. Zij werd ontslagen met antibiotica oraal op de vierde dag postpartum.

De zevende dag postpartum presenteerde zij zich opnieuw met pijn, ditmaal in de rechter onderbuik. Een transvaginale echo liet wederom geen bijzonderheden zien. In het lab was het aantal leukocyten $8,9 \times 10^9$ per liter en het CRP 14 mg/ml. Op verdenking van appendicitis werd de Heelkunde in consult gevraagd. Op de echo abdomen werd er een trombose gezien van de rechter vena ovarica. Er werd ter bevestiging een CT-angiografie verricht waarop er een trombose van de venae ovaricae beiderzijds gezien werd. Er werd gestart met Fraxodi 0,6 cc eenmaal daags; de orale antibiotica die bij ontslag waren gegeven werden gecontinueerd. Uit de kweken kwamen geen afwijkingen. De patiënte kon in goede conditie naar huis worden ontslagen op de dertiende dag postpartum. De fraxodi werd overgezet op acenocoumarol oraal.

Er was geen eerdere trombose in de anamnese. De familie-anamnese was positief; de oma van patiënte had tijdens een zwangerschap een trombose gehad, onduidelijk van welk soort. Er werd geen trombofilie-onderzoek verricht. Enkele maanden na ontslag presenteerde de patiënte zich opnieuw met koorts en pijn rechtsonder in de buik. Een CT-abdomen liet deze maal geen verklaring voor de klachten zien. Ze is gedurende een follow-up van vijf jaar symptomeloos gebleven, ook tijdens een volgende zwangerschap, waarbij er zes weken Nadroparine in het kraambed gegeven werd.

Epidemiologie en presentatie

Er is weinig bekend over het voorkomen van vena ovarica trombose. De eerste casus werd beschreven in 1909.¹ De incidentie wordt geschat op zo'n één per 600 à 2000 bevallingen.^{1,2,3} De twee casus alhier beschreven hebben in een periode van vijf jaar plaatsgevonden in ons ziekenhuis, waar circa 2000 bevallingen per jaar plaatsvinden.

Vena ovarica trombose treedt over het algemeen postpartum op. Echter tijdens zwangerschap, na spontane abortus, *pelvic inflammatory disease*, of bij maligniteit en operaties in het kleine bekken is het ook beschreven.¹

De meest genoemde symptomen van vena ovarica trombose zijn pijn in de onderbuik, vaker rechts dan links, en piekende koorts die niet of matig reageert op antibiotica. Tekenen van een *systemic inflamma-*

tory response syndrome (SIRS), zoals tachypnoe en een tachycardie, en koude rillingen, zijn ook dikwijls beschreven, alsmede misselijkheid en braken.³ Vena ovarica trombose presenteert zich dan ook vaak met klachten die doen denken aan een endometritis of een appendicitis.^{4,5} In een retrospectief onderzoek met elf casus, was bij negen patiënten aanvankelijk als vermoedelijke diagnose endometritis gesteld.⁵ Bij een grootschalig retrospectief onderzoek onder 158 casus werd bij 27,7% de diagnose van vena ovarica trombose pas gesteld tijdens of na operatief ingrijpen wegens verdenking appendicitis.¹ De differentiaaldiagnose is voorts een torsie van het ligamentum ovarium proprium, een urineweginfectie, en een tubo-ovarieel abces.^{2,3,5} Bij patiënten met pijn in de onderbuik en koorts die ondanks antibiotica niet of matig afneemt, is het raadzaam om een trombose van de venae ovariae uit te sluiten.

Er bestaat een kans op een longembolie bij een vena ovarica trombose; de prevalentie hiervan is nooit voldoende onderzocht.⁵ Andere mogelijke gevolgen zijn een uitbreiding van het trombo-embolisch proces naar de vena cava inferior of naar de vena renalis, of een septische shock.³ Daarnaast zijn gevolgen geassocieerd met de antistollingsbehandeling zoals hematomen en bloedingen.¹

Diagnose

In de eerste casus was een MRI en echo abdomen voldoende om de diagnose vast te stellen. Bij de tweede casus werd een CT angiografie verricht. Over het algemeen ziet men op CT een massa, retroperitoneaal of peri-uterien uitlopend in de vena cava inferior. Andere bevindingen zijn een vergrote uterus, vocht in het cavum Douglasi, een zichtbaar trombus in de vena ovarica of uitlopend in de vena cava inferior; compressie van de ureter is ook beschreven.^{2,6} De diagnose wordt soms ook gesteld tijdens een diagnostische laparoscopie bij onbegrepen buikklachten⁷ of tijdens operatief ingrijpen bij een verdenking op appendicitis.¹ De literatuur is niet conclusief over de te prefereren vorm van beeldvorming.

In sommige artikelen wordt aangeraden om onderzoek naar erfelijke trombofilie in te zetten, maar meestal is dit niet afwijkend.³ In Nederland is dit dan ook niet gangbaar⁸; bij onze eerste casus is dit wel verricht maar dit is dus niet overeenkomstig de richtlijn. Het herhalingsrisico van een vena ovarica trombose in een volgende zwangerschap lijkt ook niet af te hangen van het resultaat van het trombofilie-onderzoek¹ maar hier is niet afdoende onderzoek naar gedaan.

In de literatuur zijn case-reports waarin wordt aangeraden om zonder klinische verschijnselen een CT thorax te verrichten om pulmonaire embolieën uit te sluiten; er is echter geen systematisch onderzoek naar het nut hiervan verricht.⁹ Bij de twee casus

alhier beschreven is dit niet gedaan. Bij afwezigheid van symptomen zoals dyspnoe of pijn vastzittend aan de ademhaling lijkt dit ons inziens defensief beleid.

Pathogenese

De pathogenese van een vena ovarica trombose is niet anders dan die van andere trombo-embolische processen. Zoals vanaf de negentiende eeuw bekend is (het zogenaamde trias van Virchow), is bij het ontstaan van trombose drie factoren van belang: stase van de bloed-flow, afwijkingen aan het epitheel van de vaatwand, en een verandering in hoogte en activiteit van stollingsfactoren. Tijdens zwangerschap en postpartum is er sprake van relatieve stase. Ook zijn tijdens de zwangerschap en na de bevalling de activiteitsniveaus van stollingsfactoren verhoogd, waardoor de kans op trombose toeneemt.¹⁰

Vena ovarica trombose ontstaat wellicht vanuit een thromboflebitis. Zelden is een bacteriële thromboflebitis de oorzaak, maar aangeraden wordt om bloedkweken af te nemen en te starten met antibiotica. Over het algemeen worden bij deze bloedkweken anaerobe bacteria, zoals hemolytische en niet hemolytische streptococci, E. coli, en staphylococci soorten gekweekt.^{1,2}

De trombose vindt vaker plaats in de rechter dan in de linker vena ovarica. De reden hiervoor is onduidelijk. Gedacht wordt dat er postpartum een relatieve dextrotorsie van de uterus is, waarbij de rechter vena ovarica meer compressie, en dus meer stase, ondervindt dan de linker. Ook is de rechter vena iets langer, omdat deze direct in de vena cava inferior uitmondt, in tegenstelling tot de linker vena die meestal uitkomt in de vena renalis sinistra, en heeft wellicht daardoor meer stase-inducerende kleppen.^{1,3} Een bilaterale trombose, zoals bij de tweede casus alhier, is eerder beschreven¹¹ maar lijkt zeldzaam; volgens een case series is er in 11,5% van de gevallen een bilaterale trombose.¹ Het is niet bekend of een ander beleid hierbij noodzakelijk is.

Behandeling

De behandeling van een vena ovarica trombose is antistolling en breed-spectrumantibiotica. De antibiotica kunnen eventueel op geleide van de kweken aangepast worden. Met betrekking tot de antistolling heeft het starten met een laagmoleculairgewicht-heparine (zoals Nadroparine) de voorkeur. Na enkele weken wordt er bij postpartumvrouwen overgegaan op orale vitamine-K-antagonisten zoals acenocoumarol; deze verdienen de voorkeur voor langetermijnbehandeling omdat hierbij minder recidieven optreden.⁸ Er zijn geen gegevens bekend omtrent de ideale duur van de antistolling.¹ Bij beide casus is drie maanden aangehouden conform de algemene richtlijn omtrent veneuze trombo-embolieën.⁸ Bij een volgende zwangerschap kan in het kraambed trom-

boseprophylaxe overwogen worden gedurende zes weken. Na een doorgemaakte trombose moet de combinatiepil ontraden worden; (hormoon)spiraal of enkel-progestageenbevattende orale anticonceptie kan wel gebruikt worden.⁸

Bij onvoldoende resultaat van medicamenteus behandelen of bij een hoog risico op een longembolie bij beeldvormendonderzoek moet chirurgie overwogen worden. Ook is het beschreven dat men kan overwegen om chirurgisch in te grijpen bij patiënten wanneer er twijfel bestaat over de haalbaarheid van een behandeling met orale anticoagulantia.⁷ Opties zijn een trombectomie, het plaatsen van een filter in de vena cava inferior, of ligatie van de vena ovarica.^{1,9}

Conclusie

In dit artikel beschrijven wij twee casus van patiënten met een trombose van de venae ovaricae. De symptomen doen vaak aan andere ziektebeelden denken. Bij beide casus werd appendicitis op beeldvorming uitgesloten en kon deze diagnose gesteld worden. Bij post-partum vrouwen met onbegrepen buikpijn en koorts dient een vena ovarica trombose altijd in de differentiaaldiagnose te staan. Antistolling tijdens en na opname is noodzakelijk om ernstige gevolgen te voorkomen.

Samenvatting

In dit artikel worden twee casus besproken van postpartum trombose van de vena ovarica, een hiervan bilateraal. Dit is een zeldzame aandoening, die zich presenteert met koorts en onderbuikspijn. Het komt vooral post-partum voor, en de diagnose is te stellen met beeldvorming zoals CT angiografie, MRI of echoscopie.

De behandeling bestaat uit antibiotica en antistolling. Hoewel het een lage incidentie kent, moet de diagnose bij postpartum vrouwen met koorts en pijn onder in de buik die matig reageren op antibiotische therapie zeker uitgesloten worden.

Trefwoorden

trombose, vena ovarica trombose, zwangerschap, stolling, post-partum

Summary

In this article, two cases of postpartum ovarian vein thrombosis are discussed, one of which occurring bilaterally. This is a rare condition, presenting with fever and pain in the lower abdomen. Its presentation is most often postpartum, and a diagnosis is made radiographically with CT angiography, MRI or ultrasound.

Referenties

- Dunniho, D.R., Gallaspy, J.W., Wise, R.B. et al. *Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review*. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46: 415-27.
- Savader, S.J., Otero R.R. & Savader, B.L. *Puerperal ovarian vein thrombosis: evaluation with CT, US and MR imaging*. *Radiology* 1988; 167: 637-639.
- Dessole, S., Capobianco, G., Arru, A., et al. *Postpartum ovarian vein thrombosis: an unpredictable event: two case reports and review of the literature*. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 242-6.
- Prieto-Nieto, M.I., Perez-Robledo, J.P., Rodriguez-Montes, J.A. et al. *Acute appendicitis-like symptoms as initial presentation of ovarian vein thrombosis*. *Ann Vasc Surg* 2004 ; 18: 481-483.
- Witlin, A.G. & Sibai, B.M. *Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases*. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 775-80.
- Sharma, P. & Abdi, S. *Ovarian vein thrombosis*. *Clin Radiol* 2012; 67: 893-8.
- Takach, T.J., Cervera, R.D. & Gregoric, I.D. *Ovarian vein and caval thrombosis*. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 579-82.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO i.s.m. het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose*. 2009.
- Khelifi, A., Kebaili, S., Hammami, M., et al. *Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: report of a case and review of the literature*. *N Am J Med Sci* 2010; 2: 389-91.
- Clark, P., Brennan J., Conkie, J.A., *Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy*. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166-70.
- Akinbiyi, A.A., Nguyen, R., & Katz, M. *Postpartum ovarian vein thrombosis: two cases and review of literature*. *Case Reports in Medicine* 2009; Artikel ID 101367.

The treatment essentially consists of antibiotics and anticoagulation therapy. Although the incidence is low, the diagnosis should be discarded in postpartum women with a fever and abdominal pain with little or no reaction to antibiotics.

Keywords

thrombosis, ovarian vein thrombosis, pregnancy, coagulation, postpartum.

Auteurs

drs. M.C. Verwijs *Anios gynaecologie*
dr. G.G. Bon *gynaecoloog*
drs. E.J. Roos *gynaecoloog*
Allen Tergooi, afdeling Gynaecologie

Contactpersoon

drs. M.C. Verwijs
 Polikliniek Gynaecologie
 Postbus 10016, 1201 DA Hilversum
 e marijnverwijs@gmail.com
 t +31642462406

Verklaring belangenverstrengeling

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

Na bariatrische chirurgie

Zwangerschap in katabole fase gecontraïndiceerd?

R. Out MSc verloskundarts i.o., Ziekenhuis Bronovo Den Haag
 dr. J.F.M. Molkenboer gynaecoloog, Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp
 dr. W.H. van Houtum internist-endocrinoloog, Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp

Obesitas komt steeds vaker voor, ook onder zwangere vrouwen.¹ De ernst van het overgewicht voorafgaand aan de zwangerschap correleert, meer nog dan de hoeveelheid gewichtstoename tijdens de zwangerschap, met het risico op zwangerschapscomplicaties. Een effectieve behandeling van obesitas is bariatrische chirurgie.

Momenteel wordt geadviseerd een zwangerschap na bariatrische chirurgie 12-24 maanden uit te stellen om een zwangerschap in de katabole fase te voorkomen.^{1,2-6} Het kan echter voorkomen dat dit toch gebeurt. In dit artikel beschrijven we de huidige stand van zaken aangaande zwangerschap in de katabole fase na bariatrische chirurgie en roepen we op tot meer onderzoek.

Bariatrische chirurgie

Bariatrische chirurgie kent meerdere vormen; het restrictieve type (bijvoorbeeld een maagband of *gastric sleeve*), het malabsorptie type (bijvoorbeeld de biliopancreatiese diversie) of een combinatie van beide (bijvoorbeeld de *Roux-en-Y gastric bypass*). Door de verminderde opname van voedingsstoffen ontstaat een katabole fase waarin de patiënt gewicht verliest.

De katabole fase wordt gedefinieerd als de fase in de stofwisseling waarin samengestelde verbindingen uiteenvallen waarbij de benodigde energie vrijkomt. Als de energie toevoer vermindert, worden reservevoorraden aangesproken met als nettoresultaat gewichtsverlies.

Geen zwangerschap na bariatrische chirurgie

In 6 tot 18 maanden na bariatrische chirurgie treedt de katabole fase op waarna een plateaufase wordt bereikt.^{3,4,7,8} Een zwangerschap in de katabole fase kan leiden tot voedingsdeficiënties bij de foetus wat congenitale afwijkingen, laag geboortegewicht, oligohydramnion, elektrolytstoornissen en foetale dood kan veroorzaken.^{2,9}

De theorie van verlaagd aanbod en verhoogde vraag heeft er toe geleid dat het advies wordt gegeven 12 tot 24 maanden na bariatrische chirurgie niet zwanger te worden.^{2,3,4,6} Een andere theorie is dat men een zwangerschap moet uitstellen om eerst zo veel mogelijk gewicht te verliezen of zolang de katabole fase nog actief is.^{3,6,9,10} Ook kan men op deze manier complicaties van de operatie beter onderscheiden van zwangerschapscomplicaties.

Er bestaat geen duidelijk bewijs voor een goed advies over het interval tussen operatie en conceptie.

Literatuuronderzoek

We zochten op Pubmed met de termen 'bariatric surgery', 'pregnancy' en 'nutritional deficiencies'. Op basis van titel en abstract screening bleken veertien artikelen geschikt. Artikelen vielen af als het ging om *case reports*, beschrijving van bariatrische chirurgie of obesitas tijdens de zwangerschap, tien artikelen bleven over. In referenties werden nog vijftien relevante artikelen gevonden. Van al deze artikelen, bleken twee studies relevant voor onze vraagstelling.

Zwanger tijdens katabole fase na bariatrische chirurgie

Twee retrospectieve studies zijn gedaan om te onderzoeken wat de verschillen zijn in neonatale en obstetrische uitkomsten van zwangerschap binnen één jaar na bariatrische chirurgie in vergelijking met zwangerschap na één jaar, zie tabel 1.^{5,11} De grootste onderzoeksgroep bestaat uit 104 vrouwen die zwanger werden binnen één jaar en 385 vrouwen ná één jaar.⁵ Dit onderzoek laat geen significante verschillen zien ten aanzien van hypertensie (15,4% vs 11,2%, $p=0,392$), diabetes gravidarum (10,5% vs 7,3%, $p=0,159$) en bariatrische complicaties (6,7% vs 7,0%, $p=0,920$). Evenals neonatale uitkomsten zoals congenitale afwijkingen (1,9% vs 1,3%, $p=0,485$) en geboortegewicht (3048g vs 3123g, $p=0,181$).

Tabel 1. Overzicht van retrospectieve studies over zwangerschap <1 jaar of >1 jaar na bariatrische chirurgie

| | < of > jaar | # pt | Interval operatie - zwangerschap / bevalling | BMI zwangerschap | Gewichtstoename | Diabetes Gravidarum | Zwangerschap geïnduceerde hypertensie | Vroeggeboorte | Modus partus | Congenitale afwijkingen | Laag geboortegewicht/ IUGR | Hooggeboortegewicht/ Macrosomie | Geboortegewicht | Bariatrisch complicatie | Anemie |
|----------------------------|-------------|------|--|------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Sheiner et al ⁵ | <1 | 104 | 7,0 mnd (±3,5) 15,5 mnd (±3,7) | 32,3 (±6,2) | | 10,5% | 15,4% | 1,9% | SC: 36,5% VE: 1,9% | 1,9% | 3,8% | 11,5% | 3048g ±587 | 6,7% | 1,0% |
| | >1 | 385 | 56,7 mnd (±49,1) 65,3 mnd (±49,2) | 31,0 (±6,1) | | 7,3% | 11,2% | 3,4% | SC: 30,4% VE: 2,6% | 1,3% | 2,3% | 8,3% | 3123g ±544 | 7,0% | 2,1% |
| | | | $p < 0,001$ | $p = 0,062$ | | $p = 0,159$ | $p = 0,392$ | $p = 0,582$ | SC: $p = 0,232$ VE: $p = 0,146$ | $p = 0,458$ | $p = 0,396$ | $p = 0,180$ | $p = 0,181$ | $p = 0,920$ | |
| Dao et al ¹¹ | <1 | 21 | | 35 | 1,8kg (-31,8-+20,4) | | 1 | 1 | SC: 40,0% V: 60,0% | 0 | | | 2868g (1786-3940) | 1 | 1 |
| | >1 | 13 | | 28 | 15,4kg (5,9-34) | | 1 | 2 | SC: 58,8% V: 46,2% | 0 | | | 2727g (1616-3895) | 0 | 0 |
| | | | | $p = 0,0024$ | $p = 0,002$ | | | | $p = 0,464$ | | | | $p > 0,05$ | | |

BC: Bariatrische chirurgie. IUGR: intra uteriene groei restrictie. SC: sectio caesaria. VE: vacuumextractie. V: vaginaal

Als middelen een multipole logistische regressie werd gecorrigeerd, werd geen verband gevonden tussen het tijdsinterval en zwangerschapscomplicaties. Dit onderzoek maakt echter in de uitkomstmaat en conclusie geen onderscheid tussen restrictieve en/of malabsorptie-chirurgie. In de groep vrouwen die zwanger werden binnen één jaar na bariatrische chirurgie onderging 96,1% een vorm van restrictieve chirurgie en 3,8% onderging een Roux-en-Y-procedure. In de andere groep was dit respectievelijk 85,7% en 14,0%.

Het tweede onderzoek laat geen significant verschil zien in aantal sectio caesarea en vaginale baringen evenals het aantal kleine complicaties (vroeggeboorte, hypertensie, cholelithiasis, ijzerdeficiëntie; 25,0% vs 21,0%) en grote complicaties (pre-eclampsie, miskraam; 23,8% vs 7,7%).¹¹ In beide groepen kwamen geen congenitale afwijkingen voor en waren de geboortegewichten vergelijkbaar.

Tevens zijn er studies die aantonen dat obstetrische en neonatale uitkomsten gelijk zijn bij vrouwen die zwanger worden tijdens of na de periode van maximaal gewichtsverlies.^{8,12}

Onlangs is een groot onderzoek verschenen met 1.742.702 geboortes waarvan 2562 na bariatrische chirurgie.¹³ Het gemiddelde interval tussen operatie en bevalling is 5,2 jaar, de katabole fase is dus reeds voorbij, maar gezien de grootte van de onderzoeksgroep willen we dit onderzoek hier toch kort bespreken. Hieruit bleek dat na bariatrische chirurgie meer vroeggeboortes voorkwamen (9,7% vs 6,1%, $p < 0,001$) vergeleken met vrouwen met vergelijkbare karakteristieken zonder bariatrische chirurgie, maar ook als werd vergeleken met vrouwen zonder bariatrische

chirurgie met een BMI ≥ 35 (9,5% vs 7,2%, $p < 0,001$) of met een BMI ≥ 40 (9,4% vs 7,5%, $p = 0,03$). Tevens werd geconcludeerd dat er meer laaggeboortegewichten (>2SD onder het gemiddelde) voorkwamen na bariatrische chirurgie (5,2% vs 3,0%, $p < 0,001$), ook in vergelijking met een BMI ≥ 35 (5,2% vs 2,6%, $p < 0,001$) of een BMI ≥ 40 (5,0% vs 2,5%, $p < 0,001$) zonder bariatrische chirurgie. Hooggeboortegewichten (>2SD boven het gemiddelde) kwamen juist minder vaak voor (4,2% vs 7,3%, $p < 0,001$).

Toekomst

Gezien het toenemend aantal vrouwen in de fertiele fase dat bariatrische chirurgie ondergaat en tijdens de katabole fase zwanger wordt, is het opstellen van een richtlijn en het doen van nader onderzoek hoogst noodzakelijk. Het opzetten van een nieuw *case-control*-onderzoek is onontbeerlijk in het bevestigen dan wel ontkrachten van de reeds bekende gegevens ten aanzien van zwangerschap binnen één jaar na bariatrische chirurgie. Uitkomstmaten hierbij kunnen zijn: obstetrische complicaties (hypertensie, diabetes gravidarum, miskramen, vroeggeboorte), neonatale uitkomsten (congenitale afwijkingen, laag geboortegewicht en hoog geboortegewicht) en bariatrische complicaties. Tevens kan worden gekeken naar de invloed van de verschillende typen bariatrische chirurgie, alsook het BMI voorafgaand aan de zwangerschap en partus, op de uitkomstmaten. Andere uitkomstmaten kunnen zijn modus partus en banddeflatie. Daarnaast is het interessant om de ideale maternale gewichtstoename te onderzoeken. Een grote onderzoeksgroep is hiervoor van groot belang.

Referenties

1. Sheiner E., Willis K. & Yoge Y. *Bariatric surgery: Impact on Pregnancy Outcomes*. Curr Diab Rep. 2013;13:19-26.
2. Guelinckx I., Devlieger R. & Vansant G. *Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review*. Hum Reprod Update. 2009;15:189-201.
3. Wax J., Pinette M., Cartin A. & Blackstone J. *Female reproductive issues following bariatric surgery*. CME review article. Obstetrical and Gynaecological Survey. 2007; 62: 595-604.
4. Kominiarek M. *Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery*. Semin Perinatol, Elsevier. 2011; 35: 356-361.
5. Sheiner E., Edri A., Balaban E., Levi I. & Aricha-Tamir B. *Pregnancy outcome of patients who conceive during or after the first year following bariatric surgery*. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204: 50.e1-6.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Practice bulletin no. 105: bariatric surgery and pregnancy*. Obstet Gynecol. 2009;113:1405-1413.
7. Magdaleno R., Pereira B., Chaim E. & Turato E. *Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges*. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285: 559-566.
8. Wax J., Cartin A., Wolff R., Lepich S., Pinette M. & Blackstone J. *Pregnancy following gastric bypass for morbid obesity: effect of surgery-to-conception interval on maternal and neonatal outcomes*. Obes Surg. 2008;18:1517-21.
9. Wax J. *Risk and management of obesity in pregnancy: current controversies*. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009; 21: 117-123.
10. Sheiner E., Levy A., Silverberg D., Menes T. & Levy I et al. *Pregnancy after bariatric surgery is not associated with adverse perinatal outcome*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;190:1335-40.
11. Dao T., Kuhn J., Ehmer D., Fisher T. & McCarty T. *Pregnancy outcomes after gastric-bypass surgery*. Am J Surg. 2006;192(6):762-766.
12. Patel J., Patel N., Thomas R., Nelms J. & Colella J. *Pregnancy outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*. Surg Obes Relat Dis. 2008;4:39-45.
13. Roos N., Neovius M., Cnattingius S., Lagerros Y. & Saaf M et al. *Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study*. BMJ. 2013;347:f6460.

Commentaar

Bariatrische chirurgie wordt in Nederland steeds meer toegepast als behandeling voor obesitas, zo ook bij jonge vrouwen in de fertile levensfase. In de afgelopen tien jaar is het aantal bariatrische ingrepen in Nederland ongeveer verviervoudigd en betreft momenteel ongeveer 10.000 ingrepen per jaar. Het is een gegeven dat er dus steeds meer vrouwen na bariatrische chirurgie zwanger worden. Het is goed dat hier in het NTOG aandacht aan wordt besteed. De auteurs beschrijven in hun artikel de huidige stand van zaken aangaande zwangerschap in de katabole fase na bariatrische chirurgie. Zij bespreken in hun artikel twee studies waarin zwangerschappen worden vergeleken binnen één jaar en langer dan één jaar na bariatrische chirurgie. Hier is een kanttekening bij te plaatsen. In het eerste onderzoek, met de grootste patiëntengroep (n=104, Sheiner et al.) merken de auteurs op dat er in de uitkomstmaat geen onderscheid wordt gemaakt tussen het type bariatrische ingreep. Opvallend is dat de grootste groep een restrictieve ingreep (waaronder de maagband) heeft ondergaan, en slechts een klein percentage een *Roux-en-Y gastric bypass*. Dit is, als je kijkt naar de verschillende vormen van bariatrische ingrepen die tegenwoordig in Nederland worden uitgevoerd, de omgekeerde werkelijkheid. Momenteel wordt in Nederland de maagband nog maar weinig geplaatst (ongeveer 2% van het aantal bariatrische ingrepen), en zijn met name de *gastric bypass* (ongeveer 50%) en *gastric sleeve* (ongeveer 35%) de meest gangbare ingrepen. Het tweede onderzoek dat wordt beschreven in het artikel betreft een nog kleinere patiëntpopulatie (n=34). Voorzichtigheid is geboden om aan de hand van deze onderzoeken een conclusie te trekken met betrekking tot een optimaal interval tussen bariatrische chirurgie en zwangerschap. Nader onderzoek is onontbeerlijk. Zolang hier geen duidelijkheid over is, is het uitstellen van een zwangerschap tot één jaar na bariatrische chirurgie een goed advies. Uit meerdere onderzoeken blijkt dat zwanger worden na bariatric veilig is en minder complicaties geeft in vergelijking met zwangerschappen bij obese vrouwen. Zwangeren, die in het verleden bariatrische chirurgie hebben ondergaan, dienen, ongeacht het interval tussen bariatrische chirurgie en zwangerschap goed gemonitord te worden. Het is wenselijk dat de NVOG een richtlijn opstelt met betrekking tot zwangerschap na bariatrische chirurgie.

Madelène Kuipers, voormalig huisarts
Arts Nederlandse Obesitas Kliniek
m.kuipers@obesitaskliniek.nl

Samenvatting

- Obesitas is een groeiend gezondheidsprobleem en komt steeds vaker voor onder vrouwen in de fertile leeftijd.
- Obesitas in de zwangerschap verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties.
- Na bariatrische chirurgie is het aanbod van voedingsstoffen verlaagd en treedt een katabole fase op met gewichtsverlies tot gevolg. Tijdens een zwangerschap is de vraag naar voedingsstoffen verhoogd.
- Twee retrospectieve studies waarin patiënten die zwanger werden binnen één jaar na bariatrische chirurgie werden vergeleken met patiënten die zwanger werden ná één jaar na bariatrische chirurgie konden geen significante verschillen vinden tussen zwangerschaps geïnduceerde hypertensie, diabetes gravidarum of geboortegewicht. Andere grote studies waarin naar dit verschil wordt gekeken ontbreken.
- We kunnen nu niet bevestigen dat het noodzakelijk is om een zwangerschap na bariatrische chirurgie minimaal één jaar uit te stellen.
- Nader onderzoek is onontbeerlijk om meer duidelijkheid te verkrijgen over het effect van bariatrische chirurgie op de zwangerschap tijdens de katabole fase.

Trefwoorden

zwangerschap, bariatrische chirurgie, voedingsdeficiënties, katabole fase

Summary

- Obesity seems to become an epidemic health problem and the prevalence among fertile women is rising.
- Obesity during pregnancy increases the risk for pregnancy complications.
- After bariatric surgery the quantity of nutrients offered is reduced, a catabolic phase appears and the body weight reduces. During pregnancy the amount of requested nutrients is raised.
- Two retrospective studies that compared patients who conceived during the first postoperative year with patients who conceived after the first operative year couldn't find any significant difference between pregnancy induced hypertension, gestational diabetes or birth weight. Studies comparing pregnancy within one year of operation with pregnancy after one year of operation are lacking.
- It seems that the catabolic phase after bariatric surgery is not harmful for the unborn.
- We cannot confirm that it is necessary to delay a pregnancy for at least one year after bariatric surgery.

Keywords

pregnancy; bariatric surgery; nutritional deficiencies; catabolic phase

Contact

R. Out MSc
e renee_out@hotmail.com

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is financiële belangenverstrengeling

Case Report

Acute buik tijdens à terme zwangerschap

T.S. Schoot BSc *co-assistent*
 drs. I.M.A. van Dooren *gynaecoloog*
 Beiden St. Jans Gasthuis, Weert

De differentiaaldiagnose van buikpijn tijdens een à terme zwangerschap is breed. In dit case-report bespreken we een patiënte met een bijzondere oorzaak voor haar buikpijnlachten.

Een 29-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis, gravida 1 para 0, werd door haar eerstelijnsverloskundige bij een amenorroeduur van 38 weken en 4 dagen verwezen met acute pijn in de rechter onderbuik. De dag voor presentatie had patiënte eenmaal gebraakt en meermaals dunne ontlasting gehad. Gedurende de nacht was er buikpijn ontstaan die toenam en zich aanvalsgewijs presenteerde. Er was geen sprake van vaginaal bloedverlies of mictieproblemen. Kindsbewegingen waren onverminderd aanwezig.

Bij onderzoek zagen we een matig zieke vrouw. Haar temperatuur was 36,5°C en de bloeddruk 125/91 mm Hg, met een pols van 106 sl/min. Ter plaatse van de rechteronderbuik was er druk- en loslaatpijn, maar geen *défense musculaire*. CTG-registratie toonde een goede foetale conditie. Laboratoriumonderzoek toonde een Hb van 8,6 mmol/l (7,5-10,0), CRP 12 mg/L (<5,0), leukocyten 16,9x10⁹ (4,0-10,0) en een portie urine toonde een eiwit-kreatinineratio van 15,8 mg/mmol en was negatief voor nitriet, leukocyten en erythrocyten. Toxlab was niet afwijkend.

Het uitwendig zwangerenonderzoek toonde een eenling in hoofdligging met uitzetting conform de termijn. Het caput lag vast in de bekkeningang. Bij abdominale echografie werd een vitale eenlingzwangerschap gezien met afmetingen conform duur van de zwangerschap. Daarnaast werd er hydronefrose rechts gezien met een bipolaire diameter van de rechter nier van 12,2 cm en een AP-diameter van het rechter pyelum van 1,3 cm. De appendix was niet à vue en er werden geen afwijkingen in de regio van de adnexa gezien.

Differentiaaldiagnostisch werd op basis van anamnese en onderzoek gedacht aan hydronefrose danwel galsteenlijden. Appendicitis of een adnextorsie werden beiden minder waarschijnlijk geacht gezien uitslag van laboratoriumonderzoek en echografie. Beginnende partus, pre-eclampsie en HELLP waren inmiddels uitgesloten.

Patiënte werd opgenomen voor intraveneuze pijnstilling middels Buscopan en besloten werd om te streven naar partus op korte termijn. Bij vaginaal toucher werd een onrijpe cervix gevonden, waarna een ballonkatheter werd ingebracht.

De dag na opname voelde patiënte zich beter en was de pijn met Buscopan redelijk onder controle. Mevrouw ging regelmatig naar buiten om een sigaretje te roken. Om rijping van de cervix verder te stimuleren kreeg patiënte eenmaal misoprostol 50 µg oraal en werd 10cc water in de ballon bijgespoten. Op dag drie zat de ballon nog steeds intracervicaal, waarna patiënte opnieuw misoprostol kreeg (in totaal driemaal 25 µg intravaginaal). Op dag vier, bij een amenorroeduur van inmiddels 39 weken, was patiënte misselijk, braakte regelmatig en was de pijn in de rechteronderbuik toegenomen. Om 10.00 uur in de ochtend had patiënte, na verwijderen van de intracervicale ballon, 3 tot 4 centimeter ontsluiting. Een uur later kreeg patiënte een epiduraal vanwege onhoudbare pijn in de rechteronderbuik. Hierna werd ze pijnvrij. Vanwege uitblijven van voldoende weeënactiviteit werd om 12.00 uur besloten tot amniotomie, waarna patiënte helder vruchtwater verloor. Syntocinon werd gestart. Om 16.00 uur werd opnieuw een vaginaal toucher verricht, waarbij een ontsluiting van 4 cm en indaling op H1 werd gevonden. Vanwege opnieuw onhoudbare pijn ondanks epidurale anesthesie, niet vorderende ontsluiting en het optreden van hematurie werd besloten tot een secundaire sectio caesarea. De sectio verliep ongecompliceerd en er werd een

gezonde mannelijke neonat met een gewicht van 2955 gram geboren. Vanwege kortdurend ademhalingsproblemen na de geboorte werden enkele beademingen gegeven, waarna de conditie van het kind vlot herstelde (Apgarscore 6/9/9).

Na luxatie van de uterus uit de buik werd een vast elastische rood-paarse zwelling gezien van 7x4,5x3 cm, verbonden aan het midden van de rechter tuba, welke driemaal was getordeerd. Inspectie van rechter ovarium en linker adnex toonde geen afwijkingen. Foto's werden helaas niet gemaakt. Er werd een salpingectomie rechts verricht. Histologisch onderzoek toonde een cyste met hemorrhagische en degeneratieve veranderingen, passend in het kader van een torsio.

Patiënte herstelde snel na de operatie en kon drie dagen na de operatie in uitstekende conditie uit het ziekenhuis worden ontslagen. Bij de nacontrole waren er geen bijzonderheden.

Literatuuroverzicht en beschouwing

Tubatorsie is een zeer zeldzame oorzaak van acute buikpijn bij vrouwen. De eerste casus werd beschreven door Bland-Sutton in 1890¹, waarna nog slechts enkele tientallen *case reports* zijn verschenen. Risicofactoren voor een tubatorsie zijn een afwijkende anatomie van de tuba (zoals congenitale aandoeningen, cysten of hydrosalpinx), afwijkende tubafunctie (bijv. abnormale peristaltiek of spasmen), ectopische graviditeit, adhesies en trauma.² Ook zwangerschap is een risicofactor, door veranderingen in anatomische verhoudingen. In de laatste en enige grote retrospectieve studie naar tubatorsie uit 1933 werd 12% van de gevallen gediagnosticeerd gedurende de zwangerschap.³ Chirurgisch ingrijpen is, ongeacht de oorzaak, altijd noodzakelijk om voortschrijdende ischemie en necrose te voorkomen.

In de uitstekende review van Origoni et al (2009) worden de negentien casus van tubatorsie tijdens de zwangerschap, die zijn gepubliceerd tussen 1936 en 2008, besproken. Patiënten presenteerden zich bij een amenorroeduur tussen de 15 en 39 weken, allen met acute pijn in de onderbuik; bij zeventien casus gelokaliseerd in de fossa iliaca en bij de twee andere casus in de flank. Opvallend was dat 90% gelokaliseerd was aan de rechterzijde. Braken kwam voor bij negen van de negentien patiënten. Peritoneale prikkeling, leukocytose of een verhoogd CRP kwamen niet voor. In acht casus werd een abdominale echo verricht, waarop bij allen een adnexcyste werd gezien. Bij geen van de casus werd pre-operatief de diagnose tubatorsie vastgesteld. Bij zeven van de negentien patiënten stond een adnextorsie wel in de differentiaaldiagnose, tezamen met acute appendicitis en/of uterusruptuur. Bij tien casus werd een

onjuiste pre-operatieve diagnose gesteld: bij zes acute appendicitis, bij één abruptio placentae en bij drie acute buik in het algemeen. Bij twee van de negen patiënten was er een foetale indicatie voor operatie, met daarbij een nog onduidelijke oorzaak voor de acute buik. Bij alle patiënten werd via laparotomie een salpingectomie uitgevoerd, met bij vier van de negentien gelijktijdig een ipsilaterale ovariumextirpatie. Bij drie van de negentien patiënten werd in dezelfde operatie een sectio caesarea verricht (één bij een amenorroeduur van 39 weken, twee bij 36 weken). Histologisch onderzoek toonde in alle gevallen tekenen van tubaire infarctering of necrose. Er werd bij negen van de negentien patiënten een paratubaire cyste gevonden, bij twee een ovariumcyste en bij drie patiënten een hydrosalpinx gezien. Bij de overige vijf patiënten werd geen risicofactor geïdentificeerd. Bij alle casus was er postoperatief een goede foetale en maternale conditie⁴.

Tot op heden is er slechts eenmaal eerder een soortgelijke casus als hierboven beschreven gepubliceerd. Simsek et al. (2011) presenteren een 27-jarige vrouw, gravida 1 para 0, met in de voorgeschiedenis een appendectomie, die zich bij een amenorroeduur van 36 weken meldde met acute pijn in de rechteronderbuik met uitstraling naar de onderrug. Abdominale echografie toonde geen afwijkingen behoudens een hydro-ureteronefrose rechts. Bij transvaginale echoscopie werd een massa in de regio van de rechteradnex gezien, zonder vrij vocht in het cavum Douglasi en beiderzijds normale ovaria. Net als bij bovenstaande casus werd deze patiënte opgenomen met de waarschijnlijkheidsdiagnose hydronefrose als gevolg van compressie van de ureter door de zwangere uterus. Door de uroloog werd een katheter in de ureter geplaatst, maar de pijn bleef onverminderd aanwezig. Er werd besloten tot een sectio caesarea en abdominale exploratie. Er werd een getordeerde, necrotische tuba rechts met een grootte van 5x5 cm werd gezien. De rechterureter werd dichtgedrukt door deze tubaire massa en was zeer gedilateerd. Er werd een salpingectomie rechts verricht. Patiënte had postoperatief geen pijn meer en herstelde voorspoedig. Histologisch onderzoek toonde een normale tuba met hemorrhagische beschadigingen⁵.

Conclusie

Tubatorsie is een zeer zeldzame oorzaak van acute buik tijdens de zwangerschap. Diagnosevorming wordt bemoeilijkt door een gebrek aan pathognomonische verschijnselen en beperkte waarde van beeldvorming. Bij een zwangere met acute buik en echografisch verdenking op een cysteuze structuur in het bekken moet in ieder geval aan tubatorsie worden gedacht. Ook als bij echografie hydronefrose wordt gezien, is tubatorsie als oorzaak van de acute buik niet uitgesloten aangezien compressie op de ureter

door de tubaire massa hiervan de oorzaak kan zijn. Chirurgische resectie is vooralsnog de enige behandeloptie. In het eerste en tweede trimester kan een laparoscopische aanpak worden overwogen, terwijl in het derde trimester de voorkeur uitgaat naar een laparotomie, eventueel in combinatie met een sectio caesarea. Op korte termijn zijn er bij adequate behandeling geen complicaties te verwachten voor zowel moeder als kind. Gevolgen op lange termijn (bijv. voor fertiliteit) zijn tot op heden nog onbekend.

Referenties

1. Bland-Sutton T. *Salpingitis and some of its effects*. Lancet 1890; 2: 1146.
2. Krissi, H., Shalev, J., Bar-Hava, I., Langer, R., Herman, A. et al. *Fallopian tube torsion: laparoscopic evaluation and treatment of a rare gynecological entity*. J Am Board Fam Pract 2001; 14(4): 274-277.
3. Regad J. *Etude anatomo-pathologique de la torsion des trompes uterines*. Gynecol Obstet 1933; 27: 519.
4. Origoni, M., Cavoretto, P., Conti, E., & Ferrari, A. *Isolated tubal torsion in pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 146(2): 116-120.
5. Simsek, Y., Ustun, Y., Kaymak, O., Akbaba, E., Danisman, N. et al. *Hydronephrosis of pregnancy associated with torsion of the fallopian tube: a case report*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15(4): 448-451.

Samenvatting

We beschrijven een casus van een a terme primi-gravida met een torsie van een tuba als zeldzame oorzaak voor haar acute buikpijn. Onderzoek naar de beperkt beschikbare literatuur laat zien dat het stellen van de juiste diagnose in geval van een tubatorsie niet gemakkelijk is. Hoewel de incidentie zeer laag is, dient u bij een zwangere met acute buikklachten een tubatorsie te overwegen. Een chirurgische benadering is altijd aangewezen.

Trefwoorden

torsie tuba, buikpijn en zwangerschap

Summary

In this case-report we describe a patient with a term pregnancy who presented with acute right-sided abdominal pain caused by torsion of a Fallopian tube. Searching the limited available literature shows that in case of a torsion of the Fallopian tube finding the correct diagnosis is not easy at all. Although the incidence is very low, you should consider torsion as a possible cause in these patients.

Keywords

torsion Fallopian tube, abdominal pain and pregnancy

Auteurs

T.S. Schoot, BSc, coassistent
drs. I.M.A. van Dooren, gynaecoloog
Beiden St. Jans Gasthuis, Weert

Contactgegevens

I.M.A. van Dooren, gynaecoloog SJG Weert
e ima.van.dooren@sjgweert.nl

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

C O L U M N

Kop d'r veur hol'n (Gronings spreekwoord)

'Hebt u kinderen', vraag ik aan Louise Woud, die voor me zit op de buitenpoli. 'Ik ben drie keer bevallen en ik heb zes kinderen', zegt ze. 'Eerst een eenling, toen een tweeling en daarna een drieling'. Ze kijkt mij aan met een trotse blik in haar ogen. 'En toen dacht u, ik stop er maar mee, want het worden er steeds meer?', flap ik er uit. Dit blijkt een ongepaste opmerking te zijn. Ze haalt een foto uit haar portemonnee met daarop een lijk-



kistje. Het kistje staat op het gras van een kerkhof, met het deksel eraf. Er liggen drie babie's in met witte kleertjes aan. Ze is de pastoor, die de foto maakte, eeuwig dankbaar, zijn schaduw is linksonder te zien. De aanblik van de foto snijdt door mijn ziel.

Louise wordt in 1939 geboren. Twee dagen voor de bevrijding van de stad Groningen, in april 1945, wordt haar vader gefusilleerd in Norg. Hij had bij de ondergrondse gezeten. Het enige beeld dat ze van haar vader heeft is zijn blik door het raampje van de Duitse auto, die hem afvoerde.

Louise trouwt in 1962 met René Woud, afkomstig uit Kloosterburen. Zij trekken naar Brabant, waar haar man zijn huisartsenpraktijk start.

Als hun eerste kind zich in 1966 aankondigt, draait René zich nog eens om in bed. Alleen gebroken vliezen bij een primi, dat kan nog lang duren. Tegen twaalfen toucheert hij zijn vrouw. 'Hij trok wit weg', aldus Louise, 'hij voelde iets gek en ging overleggen met de gynaecoloog'. Deze komt thuis kijken en stelt vast dat het kind zich in volkomen stuitligging presenteert. Het bed wordt op vier eetkamerstoelen gezet en de bevalling verloopt vlotjes. Een gezonde dochter ziet het levenslicht. De placenta komt daarbij met een plof op het tapijt terecht.

In 1969 volgt een tweeling. Haar man hoort via de houten toeter op twee verschillende plaatsen hartactie. Een dochter en een zoon, beiden in hoofdligging, worden geboren.

In 1971 wordt Louise weer zwanger. À terme in september. De gynaecoloog maakt echo's en meldt dat hij 'heel veel armen en benen ziet', maar slechts één hoofdje. Zal wel weer een tweeling zijn. Eind mei ontstaat weeën-activiteit, vruchtwater- en bloedverlies. Een langdurige opname volgt, en ze krijgt tocolyse. Begin juli, bij 30 weken, stelt de gynaecoloog volledige ontsluiting vast. In afwezigheid van man René wordt alvast met persen gestart, omdat de poli van de gynaecoloog weldra zal aanvangen. Het eerste kind wordt in hoofdligging geboren en huult goed door, maar er is duidelijk 'blauwe asphictie' volgens het baringsverslag. Dan wordt Louise naar de operatiekamer gebracht. Er is bij toucher een placenta previa lateralis geconstateerd en na amniotomie blijkt ook nog een uitgezakte navelstreng te bestaan. René is inmiddels ter plaatse. De gynaecoloog verricht versie en extractie van het tweede kind en schrijft in zijn verslag dat er nog een derde kind in utero aanwezig is. De narcose wordt nog dieper gemaakt en ook dit kind wordt na versie en extractie ontwikkeld. Als Louise ontwaakt uit de narcose vertelt René haar dat er drie heel mooie meisjes geboren zijn. Louise, met al een tweeling, is er niet ondersteboven van. Maar Juliëtte (1160 gram), Mariëlle (1100 gram) en Renée-Jeanne (1360 gram) overlijden alle drie binnen tien uur na de geboorte aan de gevolgen van asfyxie. Louise heeft alleen haar eerste dochter gezien, tijdens de geboorte, de andere twee nooit. De 'aalmoezenier van het ziekenhuis' doopt de kinderen en zij worden begraven op het kerkhof in het kinderhoekje. Het geboortekaartje vermeldt dat 'God in Zijn goedheid dezelfde dag de kinderen weer tot zich nam'. De kinderen zijn door de gemeente niet in het trouwboekje bijgeschreven, ondanks het feit dat ze levend ter wereld kwamen. Dat heeft ze later zelf gedaan, met grote letters, ieder in een eigen vakje. De grafrechten zijn steeds verlengd.

Mieke Kerkhof



Als de kinderen op de middelbare school zitten, krijgt Louise een ruggenmerginfarct en belandt in een rolstoel. Zestien jaar later verliest ze René. Gegrepen door een trein op een dubbele spoorwegovergang. In de aangifte van zijn overlijden staat dat er 'uit dit huwelijk zes kinderen waren geboren'. Louise voelt zich gesteund: het bestaan van haar drieling is niet onopgemerkt gebleven.

'Het lijkt erop dat hoe ouder je wordt, des te meer moeite je ermee krijgt', zegt Louise aan het eind van ons gesprek, 'maar als je erin blijft hangen, raak je geïsoleerd'. Dat zal haar niet gebeuren. Integendeel, menigeen in haar dorp kan zijn eigen lief en leed aan Louise kwijt en wordt door haar getroost.

Onlangs was ze met haar kleinkinderen bij het grafje. Eén van hen merkt op dat hij 'wel heel veel tantes extra had gehad, als ze waren blijven leven'.

De thans 77-jarige Louise blijft het Groningse motto trouw: 'Kop d'r veur hol'n'.

Deze column kwam tot stand na een interview met desbetreffende patiënte en is met toestemming van haar gepubliceerd. De namen Louise en René Woud zijn gefingeerd.



dr. Flora Vernooij

Therapeutische vaccinatie tegen cervicale laesies

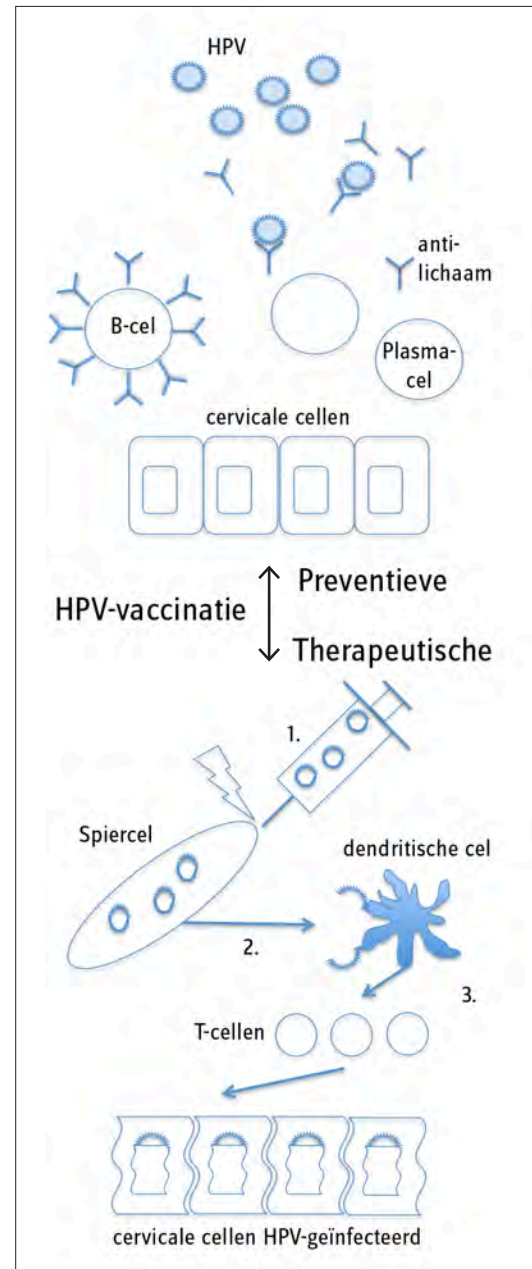
Profylactische vaccinatie van HPV-naïeve meisjes en vrouwen is in verschillende studies effectief gebleken ter voorkoming van cervicale laesies. Therapeutische vaccins waren tot nu toe echter minder succesvol. Het verschil is dat een profylactisch vaccin 'slechts' de aanmaak van virus-neutraliserende antilichamen hoeft te stimuleren om een primaire infectie te voorkomen. Een therapeutisch vaccin moet echter een immuun respons stimuleren tegen al geïnfecteerde cellen. En dit blijkt toch lastiger tot stand te brengen. Trimble et al laten nu echter zien dat het therapeutisch vaccin VGX-3100 wel een significante reductie van CIN2/3-laesies induceert.¹ 167 vrouwen die CIN2 of -3 hadden en HPV-16 of -18-positief waren, werden gerandomiseerd naar driemaal vaccinatie met VGX-3100 of placebo. Het vaccin werd intramusculair toegediend waarna het opname door cellen werd bevorderd met behulp van electroporatie (een korte puls die de cellen doorlaatbaar maakt) (figuur 1).

Na 36 weken bleek bij 50% van de gevaccineerde vrouwen de laesie in regressie te zijn (CIN 1 of geen afwijkingen meer), terwijl dit in de placebo-groep bij ongeveer 30% van de patiënten gebeurde. Daarbij werd gezien dat er een duidelijke correlatie is tussen immuunrespons en histopathologische regressie na vaccinatie.

Hoewel therapeutische vaccinatie niet in alle patiënten effectief was, is dit wel een veelbelovend resultaat. Minder vrouwen zouden een lixexcisie hoeven ondergaan na vaccinatie. Daarnaast vermoeden de auteurs dat de kans op recidief na vaccinatie ook kleiner is dan na lixexcisie omdat meer vrouwen het HPV klaren. Tenslotte zou het vaccin ook kunnen worden ingezet bij HPV-positieve vrouwen (zonder cervicale laesies) die het virus niet snel genoeg zelf klaren. De introductie van een therapeutisch vaccin komt daarmee steeds dichterbij.

Referentie

¹ Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. *Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial.* Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2078-88.



Figuur 1. Verschil tussen preventieve en therapeutische HPV-vaccinatie. Bij preventieve vaccinatie worden B-cellen geactiveerd zich te ontwikkelen tot plasmacellen. Deze cellen maken antistoffen (tegen het virus kapsel-eiwit L1 of L2) die de virus partikels neutraliseren. Hierdoor wordt infectie voorkomen. Bij therapeutische vaccinatie wordt (in dit geval) VGX-3100 geïnjecteerd en met behulp van electroporatie intracellulair opgenomen (1). De spiercellen brengen de virale E6- en E7-eiwitten tot expressie en deze antigenen worden gepresenteerd aan dendritische cellen (2). De dendritische cellen stimuleren een immuunrespons tegen E6 en E7, onder andere door stimulatie van cytotoxische (CD8+) T-cellen (3). Deze T-cellen vernietigen vervolgens de HPV-geïnfecteerde cellen.

Tranexaminezuur: minder bloedverlies bij hysterec-tomie

Tranexaminezuur (Cyklokapron) remt de fibrinolyse en vermindert zo bloedverlies bij menorrhagie. Daarnaast is tranexaminezuur zeer effectief gebleken als profylaxe in de traumatologie en bij grote orthopedische en urologische ingrepen.¹ Aan dit rijtje kan nu ook de meest uitgevoerde grote gynaecologische ingreep worden toegevoegd: de hysterectomie. Topsoe et al. onderzochten 332 vrouwen die een vaginale, laparoscopische of abdominale hysterectomie zouden ondergaan voor een benigne indicatie.² De vrouwen werden gerandomiseerd naar eenmalig 1 gram tranexaminezuur of placebo i.v. pre-operatief. Een profylactisch gift tranexaminezuur resulteerde in significant minder bloedverlies, minder vaak ≥ 500 ml bloedverlies en een lager risico op re-operatie i.v.m. nabloeding (tabel 1). Zowel in deze studie, als in een grote Cochrane-review bleek pre-operatief gebruik van tranexaminezuur niet te leiden tot meer trombo-embolische complicaties of overlijden.^{1,2} Tranexaminezuur lijkt dus een eenvoudige en veilige methode om per- en post-operatief bloedverlies bij een hysterectomie te verminderen.

Tabel 1. Uitkomsten van hysterectomie met of zonder profylactisch tranexaminezuur.

| | Tranexam. zuur (n=164) | Placebo (n=166) | p-waarde |
|---|------------------------|-----------------|----------|
| gem.bloedverlies* | 98,4 ml | 134,8 ml | 0,006 |
| incidentie ≥ 500 ml bloedverlies | 6 (3,6%) | 21 (12,6%) | 0,003 |
| gebruik open-label tranexaminezuur ^o | 7 (4,2%) | 18 (10,8%) | 0,024 |
| re-operatie i.v.m. nabloeding | 2 (1,2%) | 9 (5,4%) | 0,034 |

* gemiddeld bloedverlies naar schatting van operateur. In een subgroep van 182 patiënten was het bloedverlies gewogen en hier kwam een vergelijkbaar resultaat uit.

^o met 'open-label' gebruik wordt bedoeld dat tranexaminezuur extra (niet als studiemedicament) werd gegeven (bijvoorbeeld bij ruim pre-operatief bloedverlies)

Tabel 2 Zwangerschapuitkomsten bij vrouwen met een BMI ≥ 35 gerandomiseerd naar Metformine versus placebo-gebruik tussen AD 12-18 en de partus.

| | Odds ratio (95% BI) | p-waarde |
|--------------------------|---------------------|----------|
| diabetes gravidarum | 1,11 (0,60-2,04) | 0,74 |
| pre-eclampsie | 0,24 (0,10-0,61) | 0,001 |
| macrosomie | 1,11 (0,65-1,90) | 0,79 |
| geboorte-trauma | 0,96 (0,19-4,84) | 1 |
| Apgar-score <7 na 5 min. | 0,32 (0,03-3,09) | 0,36 |
| hypoglycemie | 0,78 (0,32-1,93) | 0,58 |
| IRDS | 0,65 (0,27-1,56) | 0,33 |

BI=betrouwbaarheidsinterval, IRDS=Infant Respiratory Distress Syndrome

Metformine voor obese zwangere panacee?

Obesitas is een groeiend probleem en in Nederland heeft ongeveer 10% van de jonge vrouwen een BMI boven de 30 [WHO, NCD indicators, 2009]. Het leidt in de zwangerschap tot een verhoogd risico op, onder andere, diabetes gravidarum, PIH, PE en macrosomie. Deze complicaties zijn voor een groot deel gerelateerd aan een verhoogde insuline-resistentie bij obesitas. Metformine reduceert insuline resistentie en zou dus mogelijk leiden tot minder zwangerschapscomplicaties.

Het effect van metformine is daarom onderzocht in de placebo-gecontroleerde Metformin in Obese, non-diabetic Pregnant women (MOP) trial.¹ In totaal 400 vrouwen werden gerandomiseerd naar 1 gram metformine vanaf AD 12-18. De dosis metformine werd, op geleide van tolerantie, wekelijks verhoogd tot een maximum van 3 gram per dag.

De metformine werd in het algemeen goed verdragen en er waren geen ernstige bijwerkingen. Het primaire eindpunt was het neonatale geboortegewicht en hierin werden geen significante verschillen gevonden (mediaan geboortegewicht z-score 0,05 versus 0,17, p-waarde 0,66). Ook waren er geen verschillen in de incidentie van diabetes gravidarum, macrosomie en neonatale complicaties (tabel 2). Wel kwamen de zwangeren iets minder aan (4,6 versus 6,3 kg). Daarnaast was de incidentie van pre-eclampsie lager (tabel 2).

Metformine is dus geen panacee voor zwangerschapscomplicaties die samenhangen met obesitas, hoewel het effect op de pre-eclampsie incidentie wel interessant is.

Referentie bij metformine

¹ Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, et al. *Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus.* N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):434-43.

Referenties bij tranexaminezuur

¹ Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. *Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion.* Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD001886.
² Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, et al. *Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy-a double-blinded randomized placebo-controlled trial.* Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan 30.

Rodebloedcelimmunisatie: een fascinerende geschiedenis

prof. dr. H.H.H. Kanhai emeritus hoogleraar Foetale Geneeskunde en Verloskunde
 prof. dr. J. Bennebroek Gravenhorst emeritus hoogleraar Verloskunde en Gynaecologie, Universiteit Leiden

De geschiedenis van de laatste vijftig jaar van ernstige rodebloedcelimmunisatie vertelt het succesverhaal van preventie, geavanceerde diagnostiek en foetale therapie. Het is ook het verhaal van vooruitgang door samenwerking tussen klinieken en laboratorium.

Inleiding

Indien de zwangere resus-D-negatief is kan er na contact met resus-D-positieve erythrocyten (door foeto-maternale transfusie, bloedtransfusie etc) antistoffen gemaakt worden. Er is dan sprake van rodebloedcelimmunisatie. De antistoffen in het bloed van de zwangere gaan via de placenta naar het kind en geven aanleiding tot hemolyse. Het kind tracht de bloedafbraak te compenseren door extra bloedaanmaak (erythroblastosis). De antistoffen in het bloed van de zwangere kunnen leiden tot ernstige icterus neonatorum of hydrops foetalis.

In de afgelopen decennia is grote vooruitgang geboekt in de kennis van de pathofysiologie, diagnostiek, behandeling en preventie van rodebloedcelimmunisatie. Hierdoor is de perinatale sterfte afgenomen van 1,5 per 1000 in de jaren 50 van de vorige eeuw tot minder dan 2 per 100.000 geboorten in de huidige tijd.¹ In dit artikel wordt de geschiedenis van de diagnostiek en behandeling van rodebloedcelimmunisatie beknopt weergegeven.

Het begin

Reeds in 1609 werd de hemolytische ziekte van de pasgeborene beschreven door Louise Bougeois, vroedvrouw van de koningin van Frankrijk (Maria de Medici). Zij beschreef de geboorte van een tweeling waarvan het eerste kind tekenen van ernstige hydrops vertoonde en kort na de geboorte overleed. Het tweede kind overleed enkele dagen na de geboorte. Uit de tekst kan worden opgemaakt dat het kind zeer waarschijnlijk is overleden aan de gevolgen van rodebloedcelimmunisatie.²

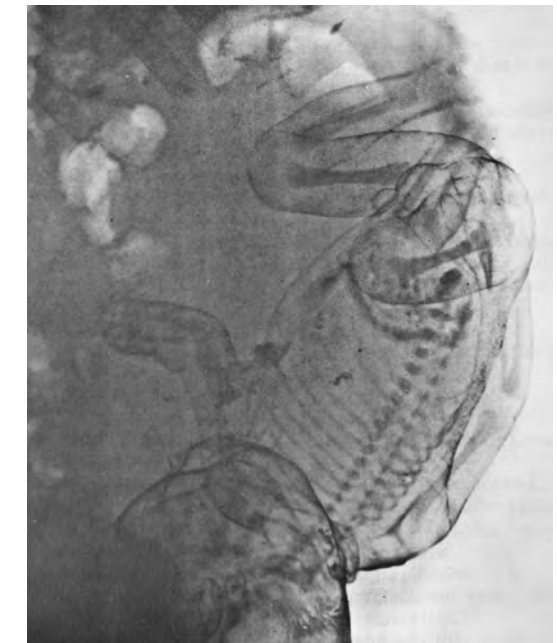
Het gebrek aan adequate diagnostiek en behandeling van bloedcelimmunisatie bracht veel leed in families omdat gezinnen kinderloos bleven door de hiermee

gepaardgaande doodgeboorten en neonatale sterfgevallen.³ Het ziektebeeld bleef heel lang een mysterie. Het begin van de ontrafeling van het mysterie werd ingeluid door de ontdekking van het resus-D-antigeen door Landsteiner en Wiener in 1940.⁴ Bewijs voor de hypothese, dat alloimmunisatie bij de moeder veroorzaakt wordt door de passage van rode bloedcellen door de placenta van kind naar moeder, werd geleverd door Chown in 1954.⁵

Diagnostiek en behandeling

De diagnostiek heeft lange tijd bestaan uit de anamnese en bepaling van de indirecte *coombs* in het bloed van de moeder. Als in het bloed van de zwangere anti-D-antistoffen worden aangetoond dan wordt in het bloed van de partner bepaald of hij homo- of heterozygoot resus-D-positief is. In geval van heterozygotie van de partner is de kans dat het kind resus-D-negatief is 50%. Indien de foetus resus-D-negatief is hebben de antistoffen geen effect op het kind. Jarenlang werd op basis van combinaties van C-, D-, e-, E-antigenen de kans op resus-D-negativiteit van de foetus berekend. In het begin van deze eeuw werd het mogelijk om door middel PCR-technieken de resus-D-factor in vruchtwater, chorionvlokken en foetaal bloed te bepalen. Tegenwoordig is het mogelijk om in het moederlijk plasma de resus-D-, -E-, -c- en -K-factor van het kind te bepalen.⁶ Indien in het bloed van de zwangere erythrocytenantistoffen zijn aangetoond en het kind resus-D-positief is, is het belangrijk om behalve de titer (de indirecte antiglobulinetest, IAGT) te vervolgen ook een ADCC-test (*Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity Assay*) uit te voeren. Deze test, ontwikkeld omstreeks 1980 door Sanquin Amsterdam, blijkt een betere voorspellende waarde te hebben voor de ernst van de hemolyse dan de IAGT.⁷

Bevis was de eerste die de concentratie bilirubine in het vruchtwater, verkregen door middel van amniocentese, in verband bracht met de ernst van hemolytische ziekte van de pasgeborene.⁸ De waarden van het spectrofotometrisch onderzoek van het vruchtwater werden door Liley voor de praktijk toepasbaar



Links fig. 1 A.W. Liley. Rechts fig. 2 Foetografie, 24 uur na de inspuiting in het vruchtwater van urografine en lipoidol. De contouren van de foetus en de darmen zijn op de röntgenfoto zichtbaar.

gemaakt.⁹ Zo is de zogenaamde 'lileycurve' ontstaan. De eerste amniocentese werd meestal tussen de 28-30 weken zwangerschap verricht. Het vruchtwateronderzoek werd, afhankelijk van de ernst van de situatie, om de één tot drie weken herhaald. Tegenwoordig wordt geen vruchtwaterpunctie meer uitgevoerd en kan de ernst van de foetale anemie betrouwbaar worden ingeschat met echoscopisch dopplersonderzoek van de foetale bloedvaten.¹⁰

De introductie door Wallerstein van wisseltransfusie voor de behandeling van de neonat was een doorbraak.¹¹

De behandeling bestond lange tijd uit electieve (vroeg-)geboorte gevolgd door wisseltransfusies. Vanwege beperkte neonatale behandelmogelijkheden werd de optie voor electieve geboorte in het algemeen vanaf een amenorroeduur van 34 weken overwogen.

Een belangrijke mijlpaal in de behandeling van foetale anemie is de introductie van de intrauteriene bloedtransfusie in 1963. Liley publiceerde toen zijn beschrijving van de eerste succesvolle percutane intraperitoneale intrauteriene bloedtransfusie.¹² Hierdoor wordt Liley (fig. 1) beschouwd als de grondlegger van de foetale therapie.

Het concept van de intraperitoneale intrauteriene transfusie is gebaseerd op het gegeven dat rode bloedcellen die in de peritoneaalholte worden getransfundeerd door het peritoneum worden opgenomen en via het lymfesysteem en de ductus thoracicus in de foetale circulatie terechtkomen. De ingreep werd, tot aan de introductie van de echoscopie, uitgevoerd onder röntgendoorlichting. De contouren van de foetus en de peritoneaalholte konden

worden geïdentificeerd na inspuiting van twee contrastmiddelen (een in water en een in vet oplosbaar middel) in het vruchtwater 24 uur voor de ingreep. Het in vet oplosbare contrastmiddel hechtte zich aan de huid van de foetus terwijl door het drinken van het in water oplosbare contrast de darmen zichtbaar werden. In fig. 2 wordt de röntgenfoto na contrastinspuiting (foetografie) getoond.

Liley kwam op het idee voor deze behandeling nadat hij eerder tijdens een vruchtwaterpunctie goudkleurig vocht opzoog dat ascites bleek te zijn. Hij spoot door de naald een contrastmiddel en zag op de röntgenfoto dat hij de peritoneaalholte had aangeprikt. Ongeveer in dezelfde periode kwam een jonge Engelse arts op bezoek. Zij had bloeduitstrijkjes van kinderen bij zich die wegens ernstige sikkelcelanemie in Afrika waren behandeld met intraperitoneale (donor)bloedtransfusies. In het perifere bloed van de kinderen werden na de intraperitoneale transfusie donorerythrocyten waargenomen. Dit fraaie voorbeeld van serendipiteit is beschreven door Green in de eerste uitgave van het tijdschrift *Fetal Therapy* in 1986.¹³

Nadat Jack Bennebroek Gravenhorst in 1964 enkele maanden in de 'keuken' van Liley had gekeken waarbij hij zich de techniek eigen had gemaakt, werd na uitvoerig overleg in een ad-hoc ingestelde commissie medische ethiek besloten tot het uitvoeren van intrauteriene transfusies in het Academisch Ziekenhuis Leiden (AZL). De eerste intrauteriene transfusie in Nederland werd uitgevoerd op 25 juni 1965. Nadat Daffos en medewerkers hadden beschreven dat de bloedvaten in de navelstreng zonder al te grote risico's konden worden aangeprikt om bloed te

verkrijgen voor diagnostiek en vervolgens eventueel een transfusie toe te dienen¹⁴, werd de intraperitoneale techniek geleidelijk aan vervangen door de intravasculaire intrauteriene bloedtransfusie. De intravasculaire benadering had het grote voordeel dat op geleide van het foetale Hb, Ht het volume van bloedtransfusie kon worden berekend. Bovendien kan de ingreep van een zwangerschapsduur van ongeveer 18 weken worden uitgevoerd. De eerste intravasculaire intrauteriene transfusie in Nederland werd in 1987 uitgevoerd in het AZL.¹⁵ Door de verdere verbetering van de echoscopische beeldvorming en toename van de ervaring van het behandelteam is de overleving na intrauteriene bloedtransfusie toegenomen van 40% (in de jaren 60) tot ruim 95% anno 2015. De (goede) overlevingskansen voor de ernstig zieke kinderen zijn, behalve door de intrauteriene behandelingsmogelijkheden ook toegenomen door de verbetering van de neonatale zorg. Bij *follow-up*-onderzoek blijkt meer dan 95% van de kinderen een normale ontwikkeling te hebben. Een risicogroep voor slechte uitkomst is ernstige hydrops foetalis bij het begin van de behandeling.¹⁶

Preventie

Het succesverhaal van preventie van hemolytische ziekte van de pasgeborene ten gevolge van anti-resus-D-antistoffen begon na de waarneming van Clarke en medewerkers in Engeland¹⁷ en Freda en medewerkers in de Verenigde Staten.¹⁸ Zij toonden, nagenoeg gelijktijdig aan, dat door toediening van anti-resus-D-immunoglobulinen aan de moeder na de partus, de kans op vorming van resusantistoffen met 90% afnam. Sinds 1969 wordt in Nederland anti-D-immunoprofylaxe post partum toegepast. Later bleek dat door tevens anti-Rh(D)-immunoglobulinen in de dertigste week van de zwangerschap toe te dienen, het percentage immunisaties nog verder kon worden gereduceerd.

Besluit

Alhoewel de perinatale sterfte als gevolg van rodebloedcelimmunisatie in de afgelopen decennia aanzienlijk is gedaald, is het probleem van de rodebloedcelimmunisatie niet geheel opgelost. Falen van de immunoprofylaxe (als gevolg van een grotere foetomaternal transfusie) en het ontstaan van irregulaire antistoffen zoals anti-K, anti-c en anti-E als gevolg bloedtransfusies, zullen ook in de toekomst leiden tot alloimmunisaties. Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 160 nieuwe immunisaties waargenomen. De behandeling van zwangeren met rodebloedcelimmunisatie blijft derhalve nodig. Zowel vanwege het relatief lage aantal patiënten als de ingewikkeldheid van de problematiek, is het nodig om de behandeling te laten plaatsvinden in centra met voldoende outillage en ervaring. In Nederland is een en ander goed geregeld. Sanquin te Amsterdam

is het referentielaboratorium voor serologisch onderzoek. Indien er verdenking bestaat op ernstige hemolyse wordt door de betrokken verloskundige of gynaecoloog overleg gepleegd met het Leids Universitair Medisch Centrum alwaar op de afdelingen verloskunde en neonatologie ruim vijftig jaar ervaring is opgebouwd.

Referenties

- 1 Koelewijn, J.M. *Detection and prevention of pregnancy immunisation: the OPZI study*. Proefschrift. Academisch Medisch Centrum-Universiteit van Amsterdam, 2009.
- 2 Went, J.J. van *Resusimmunisatie*. Proefschrift. Universiteit van Amsterdam, 1963.
- 3 Walker, W., S. Murray *Haemolytic disease of the newborn as a family problem*. Br.Med.J. 1956; January 28:187-93
- 4 Landsteiner, K., A.S. Wiener *An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for resus blood*. Proc Soc Biol Med 1940; 43: 223.
- 5 Chown, B. *Anaemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation*. Lancet 1954;:121315.
- 6 Scheffer, P.G., C.E. van der Schoot, G.C. Page-Christiaens, M. de Haas *Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience*. Br J Obstet Gynaecol 2011; 118: 1340-8.
- 7 Ouwehand, W.H. *The activity of IgG1 and IgG3 antibodies in immune mediated destruction of red cells*. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam, 1984.
- 8 Bevis, D.C.A. *Blood pigments in haemolytic disease of the newborn*. J Obstet Gynaec Brit Emp 1956;63:68-75.
- 9 Liley, A.W. *Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization*. Am J Obstet Gynecol 1961;82:1359-1370.
- 10 Oepkes, D., R. Brand, F.P. Vandenbussche, et al. *The use of ultrasonography and Doppler to predict severity of fetal haemolytic anemia: a multivariate analysis*. Br J Obstet Gynaecol 1994; 680-4.
- 11 Wallerstein, H. *Treatment of severe Erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant*. Science 1946;103:583-84.
- 12 Liley, A.W. *Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease*. Brit Med J 1963;2: 1107-1109.
- 13 Green, G.H. *William Liley and Fetal Transfusion: A Perspective in Fetal Medicine*. Fetal Therapy 1986; 1:18-22.
- 14 Daffos, F., M. Capella Pavlovski, F. Forestier *Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases*. Am J Obstet Gynecol 1985;153:655-660.
- 15 Kamp, I.L. van *Intrauterine transfusion for red cell alloimmunization*. Proefschrift. Universiteit Leiden, 2004.
- 16 Lindenburg, I. *Intrauterine blood transfusion: indications, risks, quality control and long-term outcome*. Proefschrift. Universiteit Leiden, 2015.
- 17 Clarke, C.A., W.T.A. Donohoe, R.B. McConnell et al: *Further experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease*. Brit Med J 1963;1:979-984.
- 18 Freda, V.J., J.G. Gorman, W. Pollack *Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti Rh gamma2 globulin antibody preparation: a preliminary report*. Transfusion 1964;4:26-32.

Trefwoorden

resus-D-immunisatie, irregulaire erythrocytenantistoffen, zwangerschap, foetale geneeskunde, geschiedenis

Keywords

red cell immunisation, pregnancy, fetal medicine, history

Multiple Sclerose, zwangerschap en menopauze: nieuwe therapeutische mogelijkheden?

D.A. Aben BSc *coassistent gynaecologie*

prof. dr. M.Y. Bongers *gynaecoloog*

drs. O. Rijdsdijk *AIOS gynaecologie*

Allen Máxima Medisch Centrum, Veldhoven. Aben vanuit Maastricht University

Klinische vraagstelling

Casus

Op het spreekuur wordt een 55-jarige patiënte gezien die door haar huisarts is verwezen vanwege hevige menstrueel bloedverlies met Hb-daling. Zij heeft hierbij een regelmatige cyclus, hoewel de periode tussen de menses de laatste tijd iets korter lijkt te worden. Zij scoort 409 punten op de *pictorial blood assessment chart* (PBAC). Bij lichamelijk onderzoek zijn er geen bijzonderheden gezien. Bij echoscopisch onderzoek wordt een type-IV-myoom van ca. 2,5 cm gezien en een klein poliepje. Er zijn geen afwijkingen aan de ovaria. Concluderend is er sprake van hevige menstrueel bloedverlies zonder duidelijke intracavitair oorzaak, waarvoor patiënte een expectatief beleid kiest. Patiënte is tevens bekend met multiple sclerose (MS) en vertelt: 'Tijdens de zwangerschap had ik veel minder last van MS en kort na de zwangerschap juist meer. Ook nu ik in de overgang kom lijkt mijn MS erger te worden.' Patiënte vraagt zich af of het klachtenpatroon van haar MS gerelateerd is aan de schommelingen van oestrogenen en progesteronen en of behandeling hiermee dan een mogelijkheid zou zijn.

Achtergrond

MS is een immuungemedieerde demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel. De piekincidentie ligt rond de leeftijd van dertig jaar en het komt twee tot drie keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Door middel van de variatie van het klachtenpatroon in de tijd wordt MS ingedeeld in verschillende varianten: de *relapsing-remitting*-variant (RRMS) bestaat uit korte periodes met verergering van MS-gerelateerde klachten met tussenpozen waarin geen progressie van ziekte optreedt en het klachtenpatroon geheel of gedeeltelijk herstelt naar de oorspronkelijke situatie. De secundair progressieve variant (SPMS) ontstaat vanuit RRMS en heeft

een constant progressief karakter met of zonder *relapses*. De primair progressieve vorm (PPMS) kent een progressief karakter vanaf het begin van de ziekte en betreft circa 10% van de MS-patiënten. De behandeling van MS is erg afhankelijk van zowel klinische classificatie als respons op gebruikte medicatie. In grote lijnen wordt vaak gestart met immunomodulerende therapieën zoals interferon- β en glatiramer acetaat. Bij onvoldoende respons kan worden overgestapt op immuunsuppressiva als natalizumab en fingolimod. Klinisch relevante *relapses* worden in principe behandeld met intraveneus toegediende corticosteroiden (methylprednisolon). Sommige vrouwen ervaren klachten die beïnvloed worden door zwangerschap en het intreden van de menopauze. De *Richtlijn Multiple Sclerose* van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie spreekt over een aangetoonde verlaging van de *relapse*-frequentie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en een verhoging in het eerste trimester na de zwangerschap. Maar dit is alleen het geval bij patiënten met *relapsing-remitting* MS (RRMS). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met intraveneuze immunoglobulines (IVIg) in het eerste trimester postpartum een gunstig effect heeft op het aantal relapsen; toepassing hiervan dient in overleg met de patiënte te geschieden.¹ De NVvN-richtlijn wijdt echter niet uit over het (patho-)fysiologische verband tussen MS en oestrogenen en progesteronen en eventuele behandeling hiermee. Holmqvist et al. onderzocht deze relatie in een populatie van 128 vrouwen met MS, ongeacht welk type MS. Deze vrouwen werd een vragenlijst voorgelegd. Uit de antwoorden bleek dat 26,2% klinische verbetering bemerkte tijdens de zwangerschap, tegenover 9,8% verslechtering. 36,4% van de vrouwen gaf verslechtering en 4,5% gaf verbetering aan in het eerste trimester postpartum. Met betrekking tot de menopauze waren deze percentages vergelijkbaar (resp.

39,3% verslechtering en 4,9% verbetering). Postmenopauzale behandeling door middel van hormoontherapie (HT) leek geen invloed te hebben op de klachten. Binnen deze groep ervoer 6,7% verergering versus 6,7% verbetering. Postmenopauzale verergering van klachten was echter niet tijdsgebonden gedefinieerd waardoor deze deels of geheel te verklaren kan zijn door te verwachten progressie van ziekte.²

Vukusic et al. bevestigt de in de richtlijn genoemde afname in *relapse*-frequentie gedurende de zwangerschap en de piek hierna. In een populatie van 227 vrouwen met *relapsing-remitting* MS was in het jaar vóór de zwangerschap het aantal relapsen per jaar gemiddeld 0,7 (CI 0,6-0,8). In het eerste, tweede en derde trimester werden gemiddelde *relaps*-frequenties gevonden van resp. 0,5, 0,6 en 0,2 (p-waarden resp. 0,03, 0,17 en <0,001). In het eerste trimester postpartum nam deze toe tot gemiddeld 1,2 (p <0,001). In de trimesters hierna werd geen significant verschil ten opzicht van baseline gevonden.³

In 2015 onderzocht Bove et al. met name het verband tussen MS en de menopauze. In een populatie van 360 vrouwen met verschillende typen MS werd door middel van de gestandaardiseerde "Multiple Sclerosis Rating Scale" (MSRS) bekeken of er verschillen waren tussen de volgende groepen: premenopauzaal, fysiologisch postmenopauzaal en chirurgisch postmenopauzaal (amenorrhoe na hysterectomie). De gemiddelde MSRS-score van de groep 'chirurgisch postmenopauzaal' als de groep 'fysiologisch postmenopauzaal' (resp. 8,9 en 9,6 met p<0,0001). Opmerkelijk was dat de gevonden verschillen na correctie voor leeftijd ten tijde van het begin van de menopauze niet meer significant waren. Mogelijk speelt de leeftijd waarop de menopauze intreedt en/of de snelheid waarmee dit gebeurt (chirurgisch is plotseling, fysiologisch is geleidelijk) een rol bij de verergering van klachten vanaf deze periode.⁴

Vegeto et al. stelt dat de kenmerkende demyelinisatie bij MS met name veroorzaakt wordt door activatie van microglia in het centrale zenuwstelsel. Deze fagocyten maken deel uit van de celgedieerde, aangeboren immuniteit van het humane immuunsysteem. Tijdens de zwangerschap zou de verhoging van de oestrogeenspiegel zorgen voor een verschuiving van Th1- naar een Th2-gemedieerde immuniteit, ook wel humorale immuniteit genoemd. Hierbij worden vooral B-cellen geactiveerd en treedt er minder activatie van fagocyten en dus microglia op. Een verlaging van oestrogeen, zoals postpartum of postmenopauzaal het geval is, zou het tegenovergestelde effect hebben en zo de toename van klachten verklaren.⁵ Spence et al. stelt echter dat er niet sec een verschuiving optreedt van Th1- naar Th2-immuniteit. Bij in vivo toediening van oestrogenen werd *up*-regulatie van groeifactoren gezien (remyelinisatie), werden er

minder geactiveerde dendritische cellen waargenomen (minder T-celactivatie) en werd er minder MMP-9 gedetecteerd (migratie van de T-cel door de bloed-breinbarrière).^[6]

Concluderend lijkt er in de huidige literatuur vooral een epidemiologisch bewezen relatie te zijn tussen toename van MS-gerelateerde klachten en postpartum periode. Deze relatie lijkt met name van toepassing op het type *relapsing-remitting*. De invloed van de (peri-)menopauze is dubieus. Oestrogenen hebben in vivo een bewezen immunomodulerend effect dat potentieel neuroprotectief is. Dit brengt ons bij de vraag of behandeling met oestrogenen en/of progestagenen in de genoemde periodes effectief is met als doel het verlagen of stabiliseren van de ziekteactiviteit van MS.

PICO(T)

Heeft behandeling met oestrogenen en/of progestagenen ten tijde van de postpartumperiode of (peri-)menopauze een positief effect op de ziekteactiviteit bij vrouwen met MS?

- Patient:** Patiënten met multipole sclerose
- Intervention:** Hormoontherapie
- Comparative:** Placebo, reguliere therapie
- Outcome:** EDSS, MSRS, relapse rate
- Time:** Menopauze, zwangerschap

Methode

Zoekstrategie

In PubMed werd gezocht met: ((multiple sclerosis) OR MS) AND ((hormone therapy) OR HRT) AND (((placebo) OR standard therapy) OR regular therapy) AND (((EDSS) OR MSRS) OR relapse rate) AND ((menopause) OR pregnancy). Daarnaast werd in Cochrane Library gezocht naar meta-analyses over multipole sclerose en oestrogenen en progestagenen. In verband met het kleine aantal resultaten werden hierna in PubMed twee bredere aanvullende zoekacties uitgevoerd, namelijk '(multiple sclerosis) AND menopauze' en '((multiple sclerosis) AND treatment) AND pregnancy hormones'.

Selectie van artikelen

De eerstgenoemde en meest gespecificeerde zoekstrategie in PubMed leverde drie artikelen op. De search in Cochrane leverde geen resultaten op. De twee bredere zoekacties leverden resp. 44 en 110 resultaten op. Na het verwijderen van dubbele resultaten bleven er uit alle zoekacties 152 resultaten over. Op basis van de titel en de *abstract* werden deze artikelen gescreend op relevantie. Er is maar één voltooide *trial* met proefpersonen die de effectiviteit van een oestrogeenpreparaat bij MS onderzoekt. Het betreft die van Sicotte et al. uit 2002; deze zal verder besproken worden.⁷

Bespreking

Onderzoeksvraag

Het doel van de studie was het onderzoeken van mogelijke behandeling van MS met oraal toegediende oestrogenen in een dosis die vergelijkbaar is met de fysiologische stijging van oestrogenen tijdens de zwangerschap.

Methode

Vrouwen met de diagnose *clinically definite MS* tussen de 18 en 50 jaar oud en een *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) score tussen de 0 en 6,5 werden geïncludeerd in de studie. Patiënten die in de zes maanden voorafgaand aan de studie nog behandeld waren met IFN-β of glatirameeracetaat werden geëxcludeerd, alsmede patiënten die in de drie voorafgaande maanden behandeld waren met steroïden. De onderzoeksperiodes waren opgedeeld in achtereenvolgens zes maanden géén behandeling, zes maanden behandeling met estriol (oraal, 8 mg/dag) en weer zes maanden géén behandeling (figuur 1). De RRMS-groep werd hierna nog zes maanden opnieuw behandeld met estriol (oraal, 8 mg/dag) en progesteron (oraal, 100 mg/dag). Progesteron werd toegevoegd ter preventie van endometriumhyperplasie bij langdurig oestrogeengebruik.

Iedere maand werd een MRI van de hersenen gemaakt waarbij gekeken werd naar het totaal aantal laesies en het totale volume hiervan. Iedere drie maanden werd er een EDSS en *nine hole peg test* (NHPT) afgenomen, de EDSS als scorelijst voor de totale ziektebelasting en de NHPT om de ernst van motorische symptomen te objectiveren. De *delayed type hypersensitivity* (DTH) response werd gemeten in de derde en twaalfde maand. Tevens werd er in de derde en twaalfde maand een *paced auditory serial addition test* (PASAT) gedaan: een rekentest om het cognitief functioneren te beoordelen.

Resultaten
Twaalf vrouwelijke MS-patiënten werden geïncludeerd waarvan er later twee werden geëxcludeerd; één vanwege simultane behandeling met steroïden en de ander vanwege de wens niet meer de onbehandelde periode in te gaan. Van de tien geïncludeerde patiënten hadden er zes RRMS en vier SPMS.

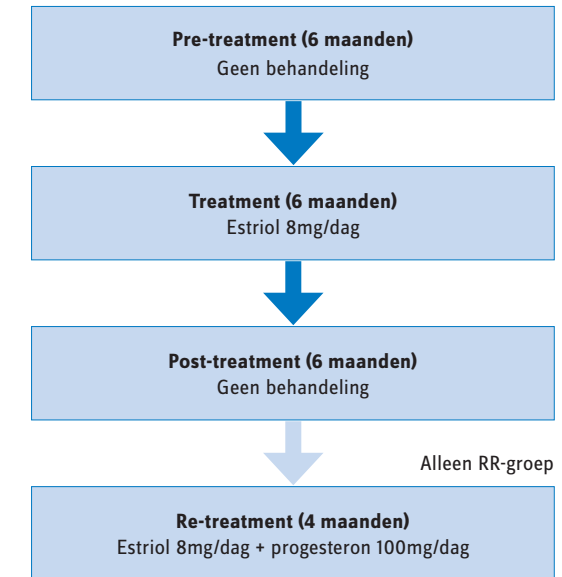


Fig. 1. *Stroomschema trial; verschillende fasen*⁷

De gemiddelde leeftijd was 44 jaar (range 28-50 jaar) en de gemiddelde baseline-EDSS-score bedroeg 3,3 (1,0-6,5). De gemiddelde EDSS in de SPMS-groep lag beduidend hoger dan die in de RRMS-groep, resp. 5,0 en 2,2. Andere patiëntkarakteristieken, bijvoorbeeld menopauzale status, zijn niet beschreven.

De serum-estriolwaarden waren in de *treatment*- en *re-treatment*-periodes vergelijkbaar met die bij zes maanden zwangere vrouwen, namelijk circa 4,5 tot 6,5 nanogram/ml. Bij drie patiënten werd een biopsie van het endometrium verricht in verband met abnormaal bloedverlies; geen van allen toonde hyperplasie. Er waren geen significante veranderingen in andere hormoonspiegels, met name LH, FSH, cortisol, progesteron, estradiol en oestron.

De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in tabel 1. Het totale volume en aantal aankleurende laesies zichtbaar op de MRI-scan namen beide met 82% significant af ten opzicht van baseline (p-waarden resp. 0,02 en 0,01). Deze afname verdween in de eerste drie maanden na de behandeling en was wederom zichtbaar na vier maanden *re-treatment*. Het volume nam t.o.v. *baseline* af met 88% (p=0,008) en het aantal laesies met 48% (p=0,04). De EDSS en NHPT lieten geen significante verandering t.o.v. de *baseline*

Tabel 1. **Overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten; (Onbekend) niet vermeld in het artikel, (NS) niet significant, (*) geschatte waarde indien geen waarde gegeven werd, afgeleid uit originele grafieken. [7]**

| Outcome | Baseline (t=3 maanden) | Post-treatment (t=12 maanden) | Verandering t.o.v. baseline | P-waarde |
|--------------------|--|--|-----------------------------|--------------------|
| Volume laesies MRI | Onbekend | Onbekend | -82% | 0,01 |
| Aantal laesies MRI | Onbekend | Onbekend | -82% | 0,02 |
| EDSS | RR: 2,2 (SD = 0,6) SP: 5,0 (SD = 0,9) | RR: 1,7 (SD = 0,6) SP: 5,0 (SD = 0,9) | RR: -0,5 SP: 0,0 | RR: NS SP: NS |
| PASAT | Onbekend | Onbekend | RR: +14%* SP: +/- 0%* | RR: 0,04 SP: NS |

zien. Er was alleen een significante verbetering in de PASAT cognitieve test als de groepen gescheiden werden: ca. 14% verbetering in de RR-groep ($p=0,04$) en geen verandering in de SP-groep. De DTH-respons op het tetanus toxoid was na zes maanden behandeling met ca. 75% afgenomen ten opzichte van *baseline* ($p=0,006$). De 30% afname van de reactie op candida-antigenen was niet significant. In de gezonde populatie werd bij beide antigenen geen significante afname gezien.

Validiteit

Het betreft een artikel met een extreem kleine onderzoekspopulatie. De inclusiecriteria van het onderzoek zijn erg breed en het is onduidelijk hoe de patiënten geselecteerd zijn. Er is geen onderscheid gemaakt in een interventie en controlegroep; in plaats hiervan is gekozen voor opeenvolgende periodes met en zonder behandeling. Randomisatie en blinding was hierdoor niet mogelijk. Er wordt geen tabel van de patiëntkarakteristieken weergegeven en er is in de analyses geen rekening gehouden met mogelijke confounders zoals leeftijd of menopauzale status. Over therapietrouw en contaminatie is niets beschreven. De kwaliteit van de uitkomstmetingen lijkt valide aangezien er gestandaardiseerde methoden zijn gebruikt. De weergave van de resultaten is echter onhandig: er wordt zelden significantie gegeven en er wordt gewerkt met onduidelijke grafieken in plaats van tabellen met exacte waarden. Er wordt niet beschreven door hoe veel verschillende medewerkers de testen zijn afgenomen of beelden zijn beoordeeld. Concluderend is het artikel van zeer matige kwaliteit en moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Conclusie van auteurs

Dit is het eerste artikel waarin een zwangerschapshormoon in een zwangerschapsdosering aan niet-zwangere patiënten met een Th1-gemedieerde immuunziekte is gegeven en resulteerde in verbetering van inflammatoire *markers* voor ziekteactiviteit. Het verschil in effectiviteit van estriol in de RR- en SP-groepen is in overeenstemming met de effecten van bekende anti-inflammatoire middelen in beide groepen. Ondanks de zeer kleine onderzoekspopulatie zijn de verandering op MRI-scans vergelijkbaar met de onderzochte effecten van bijvoorbeeld glatiramer en IFN- β in grotere *trials*. Het is denkbaar dat een *trial* met langdurige behandeling met estriol in een grotere populatie tevens een afname van het aantal relapsen en EDSS-scores kan aantonen. Het stoppen met de behandeling gaf in deze populatie geen toename van MS-gerelateerde klachten ten opzichte van *baseline*. Verder onderzoek naar de behandeling van RRMS met estriol als monotherapie of in combinatie met de huidige middelen is noodzakelijk.

Discussie

Sicotte et al. publiceren in 2003 een artikel dat gebaseerd is op dezelfde onderzoekspopulatie. Hierin werd door middel van bloedonderzoek aangetoond dat er een objectiveerbare verschuiving van Th1 naar Th2 immuniteit optreedt tijdens behandeling met estriol.[8] Volgens Christianson et al. zijn de schommelingen in oestrogenspiegels echter niet de volledige verklaring in de verandering van het klachtenpatroon bij MS. De rol van andere factoren, zoals progesteron of androgenen, is namelijk weinig onderzocht.⁹

De eerste placebo-gecontroleerde *trial* naar hormoontherapie bij MS loopt van 2009 tot heden. Het betreft de POPARTTMMUS-*trial* die behandeling met estriol en progesteron versus een placebo onderzoekt ter preventie van postpartum relapsen. Er zijn nog geen (voorlopige) resultaten gepubliceerd.¹⁰ Wanneer de toepassing van oestrogeen effectief en veilig blijkt, zou dit een veel goedkopere therapie zijn dan de hedendaagse postpartum IVIg-profylaxe.

Over de toepassing van oestrogenen of progestagenen als behandeling van de postmenopauzale verergering van MS is weinig bekend. In onderzoek naar hormoontherapie ter preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer worden positieve uitkomsten gevonden, maar wordt ook geopperd dat start van therapie binnen vijf jaar na het begin van de menopauze noodzakelijk is.¹¹ Na deze periode wordt bij behandeling met oestrogenen de kans op een CVA en dementie vergroot, mogelijk door downregulatie van oestrogeenreceptoren.¹² Bove et al. speculeert dat dit *window* mogelijk ook voor behandeling van MS met oestrogenen kan gelden.¹³

Concluderend is het besproken artikel van Sicotte et al. onvoldoende valide, al laat deze duidelijk de potentie van estriol als therapie bij MS in het algemeen zien. Op basis van de huidige literatuur heeft behandeling met oestrogeen waarschijnlijk alleen een potentieel effect bij de *relapsing-remitting* subgroep. Het doel van deze behandeling is dan met name het couperen van de postpartum en postmenopauzale verergering van de RRMS-gerelateerde klachten. Er is onderzoek nodig in grotere populaties, niet alleen naar effectiviteit maar ook naar veiligheid van de toepassing van estriol in hoge doseringen. Tevens dient onderzoek plaats te vinden naar het effect van andere factoren op MS-gerelateerde klachten; denk hierbij aan andere hormonen als progesteron en androgenen.

Aanbevelingen

Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanbevelingen te doen over de toepassing van oestrogenen of progestagenen als preventieve behandeling van de postpartum en postmenopauzale exacerbaties bij MS.

Referenties

1. *Nederlandse Vereniging voor Neurologie*. Richtlijn Multipel Sclerose. 2012
2. Holmqvist et al. *Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure*. *Maturitas* 54 (2006); 149-153
3. Vukusic et al. *Pregnancy and multiple sclerosis: The children of PRIMs*. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108 (2006); 266-270
4. Bove et al. *Patients report worse MS symptoms after menopause: Findings from an online cohort*. *Multiple sclerosis and related disorders* 4 (2015); 18-24
5. Vegeto et al. *Estrogen anti-inflammatory activity in brain: A therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases*. *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (2008); 507-519
6. Spence et al. *Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration*. *Frontiers in neuroendocrinology* 33 (2012); 105-115
7. Sicotte et al. *Treatment of Multiple Sclerosis with the Pregnancy Hormone Estriol*. *Annals of Neurology* 52 (2002); 421-428
8. Sicotte et al. *Immune Modulation in Multiple Sclerosis Patients Treated with the Pregnancy Hormone Estriol*. *The Journal of Immunology* 171 (2003); 6267-6274
9. Christianson MS et al. *Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen*. *Maturitas* 80 (2015) 133-139
10. Vukusic et al. *The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTTMMUS) trial: Rationale, objectives and state of advancement*. *Journal of the Neurological Sciences* 286 (2009); 114-118
11. Henderson VW et al. *Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause*. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013
12. Craig MC et al. *The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment*. 2005. *Lancet Neurol* 4(3):190-194
13. Bove et al. *Menopause in multiple sclerosis: therapeutic considerations*. *Journal of Neurology* 261 (2014); 1257-1268

Samenvatting

Multiple sclerose (MS) is een immuungemedieerde demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel. In de huidige literatuur lijkt er vooral een epidemiologisch bewezen relatie te zijn tussen toename van MS-gerelateerde klachten en postpartum periode. De invloed van de (peri-)menopauze is dubieus. Oestrogenen hebben in vivo een bewezen immunomodulerend effect dat potentieel neuroprotectief is. Dit brengt ons bij de vraag of behandeling met oestrogenen en/of progestagenen in de genoemde periodes effectief is met als doel het verlagen of stabiliseren van de ziekteactiviteit van MS. Hierover zijn echter geen artikelen gevonden. In de *trial* van Sicotte et al. werd estriol in een zwangerschapsdosering aan niet-zwangere patiënten met MS gegeven. Ondanks de kleine onderzoekspopulatie zijn de verandering op MRI-scans vergelijkbaar met de effecten van bijvoorbeeld glatiramer en interferon-gamma in grotere *trials*. Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanbevelingen te doen over de toepassing van oestrogenen of progestagenen als preventieve behandeling van de postpartum en postmenopauzale exacerbaties van MS.

Trefwoorden

multiple sclerose, relapsing-remitting, oestrogenen, progestagenen, zwangerschap, menopauze

English summary

Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated demyelinating disease of the central nervous system. Recent literature mainly suggests an epidemiological relationship between increase of MS-related complaints and the postpartum period. The influence of the (peri-)menopause remains unclear. Estrogens have an in vivo verified immune-modulat-

ing effect that is potentially neuroprotective. This brings us to the question whether treatment with estrogens and/or progestogens during the mentioned time periods would be effective in decreasing or stabilizing MS activity. Unfortunately no articles were found on this specific subject. The *trial* by Sicotte et al. examines the effect of estriol applied in a pregnancy dose in a non-pregnant population of women with MS. Despite the small population size, changes on MRI-scans were comparable to results conceived with glatiramer and interferon-gamma treatment in larger *trials*. Based on current literature, no well-founded recommendations concerning estrogens and/or progestogens as preventive treatment for postpartum and postmenopausal exacerbations in MS patients could be made.

Keywords

multiple sclerosis, relapsing-remitting, estrogens, progestogens, pregnancy, menopause

Auteurs

D.A. Aben, BSc *coassistent*
 prof. dr. M.Y. Bongers
 drs. O. Rijsdijk AIOS *gynaecologie*
 Allen Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

Contactgegevens

D.A. Aben
 e d.aben@student.maastrichtuniversity.nl
 Polikliniek Gynaecologie en Obstetrie
 Máxima Medisch Centrum
 Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven

Verklaring belangenverstrengeling

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

Deze maand bespreken we één afgeronde - en twee lopende studies. In de studie *Gezond werken tijdens de zwangerschap* wordt een mobiele applicatie gebruikt om vroegtijdig verhoogde werk- en persoonsgebonden risico's bij werkende zwangeren te signaleren. De *PEOPLE*-studie vergelijkt of een pessarium of chirurgie beter helpt tegen prolaps klachten. Tenslotte de afgeronde *Misorest*. In deze studie werden vrouwen met een zwangerschapsrest na behandeling met misoprostol gerandomiseerd tussen curettage versus een expectatief beleid. U kan contact met ons op nemen als u een studie heeft die voor deze rubriek in aanmerking komt!

drs. Chantal Diedrich (c.m.diedrich@amc.nl)
 drs. Judith Horenblas (j.horenblas@amc.nl)

Gezond werken tijdens de zwangerschap

Achtergrond

Er zijn zeer duidelijke aanwijzingen dat ongunstige arbeidsomstandigheden invloed hebben op de kans op vroeggeboorte. Deze kennis heeft geresulteerd in een richtlijn getiteld *Zwangerschap, postpartumperiode en werk*, die van kracht is sinds 2007. Deze richtlijn heeft geleid tot een duidelijke verbetering in de dienstverlening aan zwangere werknemers. Maar de richtlijn is beperkt bekend bij verloskundige zorgverleners en onder zwangere vrouwen bestaat een groot verschil in toegang tot bedrijfsartsen.

Doel van de studie

Doel van de studie is het beter implementeren van de richtlijn, zodat werk- en persoonsgebonden risico's tijdens de zwangerschap verminderd worden, wat moet resulteren in optimale inzetbaarheid van werknemers tijdens en na de zwangerschap.

Dit willen we bereiken door:

1. Vroegtijdig signaleren van verhoogde werk- en persoonsgebonden risico's bij werkende zwangere vrouwen door het gebruik van risicoselectie via een mobiele applicatie, de app *Gezond werken tijdens de zwangerschap*.
2. Het versterken van de communicatie en samenwerking tussen professionals in de zorg rondom zwangerschap en geboorte en de Arbo-curatieve zorg via een gezamenlijke nascholing.

Studieopzet

In de eerste fase van het project zal de app *Gezond werken tijdens de zwangerschap* en een multidisciplinaire nascholing worden ontwikkeld op basis van de richtlijn en interviews met alle *stakeholders*. In de tweede fase zal een procesevaluatie plaatsvinden van het gebruik van de app in vier verloskundige

samenwerkingsverbanden in combinatie met multidisciplinaire nascholingsbijeenkomsten. Deelnemende zwangeren vullen op drie momenten tijdens de zwangerschap vragenlijsten in over hun werk, gezondheid en klachten in de zwangerschap.

Studiepopulatie

Zwangere vrouwen met een betaalde baan die onder controle zijn in een van de vier verloskundige samenwerkingsverbanden. Het beoogde inclusieaantal is 660 vrouwen.

Primaire uitkomstmaten

Detectie van werk- en persoonsgebonden risicofactoren en daadwerkelijke aanpassing van arbeidstijden indien geïndiceerd.

Secundaire uitkomstmaten

Duur van ziekteverzuim, tijdstip waarop de werkende zwangere geminderd en/of gestopt is met werken, zwangerschapsduur, geboortegewicht, bloeddruk, preeclampsie, aangeboren afwijkingen, wijze van bevallen, verwijzing naar de tweede lijn, kind op NICU/opname.

Stand van zaken

In oktober 2015 is gestart met de drie vragenlijsten voor de controlegroep die geen toegang krijgt tot de app. In januari 2016 is na een testfase van de app gestart met de interventiegroep. Momenteel wordt er geïncorporeerd door vier verloskundige samenwerkingsverbanden in de regio Amsterdam en Haarlem, mocht u met uw ziekenhuis of verloskundige praktijk interesse hebben om deel te nemen aan deze studie mail dan naar info@zwangerschap.nl.

Website

www.zwangerschapenwerk.nl



Lopende studie PEOPLE

Pessarium Or ProLapse surgery for symptomatic pelvic organ prolapse

Achtergrond

Matige tot ernstige prolapsklachten worden behandeld met een pessarium of een prolapsoperatie. Beide behandelingen blijken effectief maar zijn nog nooit met elkaar vergeleken.

Vraagstelling

Wat is de door de patiënt zelf ervaren mate van verbetering van prolapsymptomen 24 maanden na start van de therapie?

Studie opzet

Multicenter cohortstudie met een ingebedde *randomised control non-inferiority trial*.

Studie populatie

Vrouwen met een prolaps minimaal POP-Q stadium-2 met matige tot ernstige symptomen zonder eerdere behandeling.

Interventie

Pessarium of prolapsoperatie.

Primaire uitkomstmaten

Globale verbetering van symptomen na 24 maanden gemeten met de *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I).

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in last van prolapsymptomen en ziekte specifieke kwaliteit van leven scores na 12 en 24 maanden follow up gemeten met de *Pelvic Floor Distress Inventory* (PFDI-20) en de *Pelvic Floor Impact Questionnaire* (PFIQ-7)
2. Verandering in seksueel functioneren na 12 en 24 maanden follow up gemeten met de *Pelvic Organ Prolapse/Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised* (PISQ-IR)
3. Verandering in kwaliteit van leven na 3, 6, 12 en 24 maanden *follow-up* gemeten met de EuroQol 5D (EQ-5D) en vragenlijst doktersbezoek
4. Nadelige uitkomsten/complicaties gerelateerd aan de behandelstrategieën, tijdens de studieperiode
5. Ontwikkeling van een predictiemodel ter identificatie van faalfactoren voor pessarium en operatie
6. Kosteneffectiviteitsanalyse

Stand van zaken

In maart 2015 zijn de inclusies in de eerste deelnemende centra gestart. Deze studie is onderdeel van het Consortium 2.0 en op dit moment zijn er 17 deelnemende centra en zijn er nog 26 centra die willen deelnemen. Een belangrijke observatie is dat slechts 15-35% van de vrouwen die in aanmerking komen voor de studie bereid is tot deelname aan de studie (of bereid is tot randomisatie). Mogelijk speelt de ophef rondom verzakkingschirurgie hierbij een rol. Meer informatie: www.studies-obsgyn.nl/PEOPLE



Afgeronde studie MisoREST

Curettage versus expectatief beleid bij vrouwen met een zwangerschapsrest na behandeling met Misoprostol voor een eerste trimester miskraam.

Achtergrond

10-15% van alle zwangerschappen eindigt in een miskraam. Misoprostol wordt steeds vaker gebruikt bij de behandeling van een eerste-trimestermiskraam, maar kan leiden tot een incomplete evacuatie van de uterus bij ongeveer 25% van de vrouwen.

Vraagstelling

Wat is de (kosten-)effectiviteit en veiligheid van een curettage versus expectatief beleid bij vrouwen met een zwangerschapsrest na behandeling met Misoprostol wegens een eerste-trimestermiskraam?

Studieopzet

Van mei 2012 tot juli 2014 werd deze multicenter gerandomiseerde *open-label trial*, met parallel daaraan een prospectieve cohortstudie, binnen het NVOG-consortium in 27 Nederlandse ziekenhuizen uitgevoerd.

Studiepopulatie

Vrouwen behandeld met Misoprostol voor een eerste-trimestermiskraam met echoscopische verdenking op een zwangerschapsrest of endometrium >10mm.

Interventie

Curettage versus expectatief beleid voor zes weken.

Resultaten

59 vrouwen werden gerandomiseerd (curettage N=30, expectatief beleid N=29) en 197 vrouwen werden geïncorporeerd in het cohort (curettage N=65, expectatief beleid N=132). Baselinekarakteristieken waren niet verschillend. In de RCT hadden 29/30 vrouwen (97%) na curettage en 22/29 vrouwen (76%) na expectatief beleid een lege uterus (RR 1,3, 95% CI 1,03-1,6). In het cohort hadden 62/65 vrouwen (95%) na curettage en 112/132 vrouwen (85%) na expectatief beleid een lege uterus (RR 1,1, 95% CI 1,03-1,2). Complicaties waren vergelijkbaar in alle groepen.

Conclusie

Expectatief beleid is succesvol bij vijf van de zes vrouwen met een echoscopische verdenking op een zwangerschapsrest na misoprostol gebruik. Curettage is invasief en heeft mogelijk meer complicaties op de lange termijn zoals syndroom van Asherman en vroeggeboorte. Daarom opteert de onderzoeksgroep voor een expectatief beleid als eerste keus bij een zwangerschapsrest na Misoprostol.

Artikel

Verschuur. M., M. Lemmers, K. Oude Rengerink, *MisoREST: Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: a randomized controlled trial with preference groups alongside*. Submitted



ESMYA[®] TRANSFORMS THE MANAGEMENT OF UTERINE FIBROIDS

De 1ste medicamenteuze langetermijnbehandeling voor
baarmoedermyomen.¹

- Geïndiceerd voor intermitterend gebruik¹
- Snelle, betrouwbare en duurzame controle van de bloedingen²
- Significante en aanhoudende vermindering van het myoomvolume²
- Verbeterde levenskwaliteit²
- Goede tolerantie²

esmya[®]
Ulipristal acetate