

ntog

2023

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met onder andere:

Themanummer Stamceltechnologie en organoïden // Gebroken vliezen tussen de 34-37 weken en GBS-kolonisatie, direct inleiden of afwachten? // Beleidskeuzes bij een zwangere met een intracranieel proces



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

PostNL - Port betaald

Retouradres Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen

Colofon

REDACTIE

J.W.M. Aarts, hoofdredacteur (j.w.m.aarts@amsterdamumc.nl)
O.W.H. van der Heijden, voorzitter deelredactie perinatologie
S.M. Mourad, voorzitter deelredactie gynaecologie
S.J. Tanahatoe, voorzitter deelredactie vpg
F. Vernooij, rubrieksredacteur Ob Gyn
R. van de Laar, rubrieksredacteur Ob Gyn
J. Nieuwstad, namens VAGO
A.W. Kastelein, rubrieksredacteur Richtlijn Uitgelicht
A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur Richtlijn Uitgelicht
N.E. Simons, rubrieksredacteur UNO
M.A. Lugthart, rubrieksredacteur UNO
J. Lind, rubrieksredacteur Gynfeud
M.J. Janssen, illustrator

LEDEN DEELREDACTIES

N.O. Alers, gynaecoloog
O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
F. Hinten, gynaecoloog
C.H.J.R. Jansen, aios gynaecologie
R.L.M. Kurstjens, aios voortplantingsgeneeskundige
L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskundige
M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskundige
A.M. van Oers-Zandvliet, aios voortplantingsgeneeskundige
B.B. van Rijn, perinatoloog
W.A. Spaans, (uro)gynaecoloog

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
Ans Brom (bureauredactie)
Ria Dubbeldam (eindredactie)
Marieke Eijt (vormgeving)
0317 425880 | redactie@ntog.nl | www.ntog.nl

ABONNEMENTEN (prijzen per jaar en incl. 9% btw)

Standaard € 220,-. Studenten € 96,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 96,00. Buitenland € 320,-. Studenten buitenland € 160,-.
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
070 3228437 | www.brickx.nl
dhr. E.J. Velema | 06 4629 1428 | eelcojan@brickx.nl

OPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1.850 ex., 8 x per jaar.
NTOG vol.136#6 verschijnt 30 september 2023.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd 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 www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Self-Portrait, Age 30, 6th Wedding Day (25 May 1906).
Paula Modersohn Becker

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Vrouwenkliniek | Grenzeloze zorg voor vrouwen
COBRAdagen | Save the date 2024
Besins Healthcare | Oestroge!

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 210 **De gynaecoloog en translationeel onderzoek**
dr. Annemijn Aarts

Bestuur NVOG

- 211 **Besturen doen we samen**
het voltallige NVOG-bestuur

Kort Nieuws

- 212 **Nieuwe ronde Hector Treub Stipendium | Congres ESPBC 2023 in Haarlem | Rectificatie | O wee | Gynfeud 22 | NTOG Kunstsalon**

Actueel

- 214 **Wat bestaat er in uw regio aan netwerkzorg?**
namens de werkgroep Netwerkzorg, Missiegroep Inventarisatie Netwerkzorg

In memoriam

- 215 **prof.em.dr. A.A.W.Peters**
Baptist Trimbos en Jogchum Beltman

Koepel Kwaliteit

- 216 **Wat veroorzaakt praktijkvariatie bekkenbodempzorg in Nederland?**
dr. M.K. Engberts, ir. T.A. van Barneveld, dr. K.E.P.E. Hermans *et al.*

Koepel gyn & maatschappij

- 218 **Vooroordelen in taalgebruik; praat erover!**
drs. J.E. van Amesfoort, drs. S.A.M. Zomer, dr. Y. Roggeveen

Ingezonden

- 219 **Vliegen als arts: kan dat nog wel?**
dr. Wouter Hehenkamp, drs. Eva Cohen

Concreto

- 220 **Aios in the lead, van passie naar professie**
Floor Sijbrandij, Emma Paternotte

Column Netwerkzorg

- 221 **Hoofd, Hart & Handen (en de Faexosaurus)**
Dominique Bos, Malou Schreurs

Gynaepicture

- 222 **Boekbespreking**
Nicole Alers, Maartje Cissen

- 222 **Is het B1?**

Themanummer Stamceltechnologie en organoïden

- 224 **Toepassingen van stamceltechnologie en organoïden in de obstetrie en gynaecologie**

- 225 **Met stamcellen en microtechnologie de humane embryo-implantatie verkennen**

- 228 **Tissue engineering voor bekkenbodemandoeningen: biomaterialen, cel- en in vivo studies**

- 231 **Mini-placenta's kweken in het laboratorium**

Oorspronkelijke artikelen

- 232 **Cervixinsufficiëntie in Nederland: de zorg in kaart gebracht**
drs. A.M.J. van Esch, drs. I.J. Klop, drs. L.J.M. Kuipers *et al.*

- 236 **Beleidskeuzes bij een zwangere met een intracranieel proces**
M. C. Hasner, dr. M. D. Trietsch, dr. K. Boor

- 240 **Uterien pseudoaneurysma na herhaaldelijke intra-uteriene ingrepen**
drs. F. Seerden, dr. J.H. Becker

- 242 **Gebroken vliezen tussen de 34-37 weken en GBS-kolonisatie, direct inleiden of afwachten?**
drs L. Verburgh, drs A.B. Hooker

Column

- 246 **Grenzeloos comfortabel** dr. Jeroen van Dillen

Hora Est

- 247 **Hormone signaling in endometrial cancer**
Willem Jan van Weelden

Uno

- 248 **Het belang van preventie en tijdige behandeling van CIN en cervixcarcinomen**
dr. N.E. Simons, drs. M.A. Lugthart

Placentapathologie

- 251 **Chronische histiocyttaire intervillositis**
dr. L. van der Meeren, dr. M.L.P. van der Hoorn

OB GYN

- 252 **Jaarlijks meer dan honderd doodgeboortes à terme in Nederland door (onopgemerkte) placenta-insufficiëntie? | Zwanger worden na primaire behandeling borstkanker: is onderbreken adjuvante endocriene therapie veilig? | Vaccinatie van zwangeren tegen RSV: de Matisse-studie**
dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*

- 253 **Antwoorden Gynfeud 22**



De gynaecoloog en translationeel onderzoek

dr. Annemijn Aarts *hoofdredacteur*

Mensen die mij kennen, weten dat ik graag onderzoek doe naar alles wat te maken heeft met het perspectief van de patiënt. Hoe ervaren ze de zorg? Wat is voor hen belangrijk bij het nemen van beslissingen over behandeling ('samen beslissen')? Wat betekent kwaliteit van leven voor patiënten? En hoe leggen we zaken in een begrijpelijke taal uit? Dit type onderzoek bestaat veelal uit vormen van kwalitatief onderzoek. Ik ben er gek op. Preklinisch of translationeel onderzoek ligt me minder, vooral omdat ik er nooit echt meer mee in aanraking ben gekomen, toen ik eenmaal aan mijn coschappen begon. Dit zal vast voor meer van u gelden.

Toch is het goed om je er af en toe een klein beetje in onder te dompelen. Vorig jaar was ik paranimf bij mijn zus, een biomedicus. Een vrij ingewikkeld proefschrift voor mij als dokter, maar waar het kort gezegd op neer kwam: ze heeft geprobeerd vanuit bloed stamcellen te maken en dan die stamcel weer te laten differentiëren naar een specifieke cel, namelijk de neutrofiel. Het idee was dat je deze 'gekweekte' neutrofielen weer kan gebruiken voor ander onderzoek, zonder dat je eindeloos veel bloed van proefpersonen of patiënten nodig hebt.

Ondanks dat het ver van ons bed lijkt, is het wel heel interessant om je hier iets verder in te verdiepen. Stamceltechnologie neemt sinds ruim tien jaar een vlucht. De stamcel is ook de sleutel tot het maken van organoïden, mini-orgaantjes in een schaalpje. Deze organoïden worden onder andere steeds populairder in het kankeronderzoek, omdat je hiermee kankercellen kunt bestuderen in een meer realistische omgeving. Het begon ooit in 2009 met een mini-darm, maar inmiddels zijn er ook organoïden ontwikkeld van bijvoorbeeld patiënten met ovarium-

carcinoom om zo de effectiviteit van verschillende behandelingen te testen. Ook op andere gebieden van de obstetrie en gynaecologie wordt er onderzoek gedaan met organoïden. Hierover leest u meer in deze editie van het NTOG.

Organoïd-technologie is dus grensverleggende wetenschap die nieuwe terreinen verkent. Annelien Bredenoord, ethicus en tegenwoordig rector magnificus van de Erasmus Universiteit, wijst er echter ook op dat bij dit soort nieuwe technologieën het belangrijk is om van begin af aan ook de ethische kwesties te onderzoeken. 'Uit het verleden weten we dat er vaak pas over ethische kwesties wordt nagedacht als een technologie al breed wordt ingezet en dan allerlei problemen opduiken.' Zij roept op in haar artikel vroeg met wetenschappers, artsen en ook onze patiënten hierover na te denken.¹

Mijn zus miste tijdens haar onderzoek de link met de praktijk. Ze had soms het gevoel dat ze samen met haar collega-onderzoekers veel goed werk deed, maar dat de weg naar de kliniek en de daadwerkelijke patiënt soms nog heel erg ver weg leek. Translationele onderzoekers hebben dus klinici nodig en andersom. Daarom is het goed elkaar te spreken en over elkaars werk te lezen. Als NTOG bieden we graag een podium aan translationeel onderzoek en zijn we dan ook erg blij met het initiatief van de Koepel Wetenschap om een klein themakatern te wijden aan het fenomeen organoïden. Er gebeurt van alles op dat vlak in de obstetrie en gynaecologie. Laat u inspireren. En zoals Annelien Bredenoord suggereert: onderzoek graag in de tussentijd wat de patiënt daar dan van vindt en hoe we het aan de patiënt uitleggen.

Referentie

1. A.L. Bredenoord, H. Clevers, J.A. Knoblich, Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology, *Science* (2017), doi:10.1126/science.aaf9414

Besturen doen we samen

het voltallige NVOG-bestuur

Op de 637^e ALV heeft het NVOG-bestuur middels zijn bestuursverslag 2022 de leden geïnformeerd over de gang van zaken en het gevoerde beleid in 2022. Voor veel leden zal dit een lijst van herkenning zijn geweest: de activiteiten, koepels, pijlers, werk- en projectgroepen zijn in onze vereniging altijd goed gevuld. We zien de NVOG als een open vereniging waar alle leden laagdrempelig hun activiteiten kunnen ontplooiën en we willen met het bestuur zo transparant mogelijk zijn. Met de uitbreiding van het bestuur op 5 juni j.l. zijn we weer op volle sterkte. Maar wie zijn deze bestuurders, en nog belangrijker, welke portefeuilles hebben ze. Een goed moment om de huidige en (relatief) nieuwe leden aan u voor te stellen.

Christianne de Groot, gynaecoloog en professor in het Amsterdam UMC, is sinds november 2022 onze voorzitter. Met haar uitgebreide ervaring vanuit verschillende besturen die ze meeneemt uit het AUMC, is zij de juiste persoon op de juiste plek. Als voorzitter is ze betrokken bij de Federatie Medisch Specialisten (FMS), het ministerie van volksgezondheid (VWS) en het bestuurlijk overleg met de KNOV. Verder zit de kwaliteitscirkel en de koepel wetenschap in haar portefeuille.

Onze penningmeester is Jolise Martens, gynaecoloog in het Maasstad Ziekenhuis. Jolise zorgt voor een financieel gezonde vereniging. Als nieuwe voorzitter van de commissie Gynaecologie is het meteen feest dit jaar: Het 60^e Gynaecologiecongres zal in november nog spectaculairder zijn dan ooit. Verder is het register klinisch verloskundigen een van de actuele dossiers in haar portefeuille. Tot slot valt de pijler Voortplantingsgeneeskunde ook onder haar hoede.

De functie van secretaris wordt bekleed door Wouter Meijer, gynaecoloog in

Gelre ziekenhuizen. Verder vertegenwoordigt hij de koepel Kwaliteit en de pijler Gynaecologie. Met zijn aandacht voor protocollen, richtlijnen en kwaliteitsverbetering zal Wouter ervoor zorgen dat onze gynaecologische zorg altijd van het hoogste niveau is. Tot slot draagt Wouter ook zorg voor het landelijk netwerk implantaten en babyconnect.

Harm de Haan, onze vicevoorzitter en gynaecoloog in het Isala kliniek te Zwolle, neemt de koepel Opleiding onder zijn hoede, waar hij als oud opleider nog altijd een verfrissende blik heeft op opleidingszaken. Verder heeft hij de pijler Oncologie en de koepel Gyn & Maatschappij in zijn portefeuille.

Veronique Serrarens, gynaecoloog in het Elkerliek Ziekenhuis, neemt de verantwoordelijkheid voor de integrale geboortezorg en bekostiging op zich. Het College Perinatale Zorg (CPZ), waarin meerdere partijen zich inzetten voor de integrale zorg en preventie rond zwangerschap en geboorte, valt ook in haar portefeuille. Tevens is ze betrokken bij de Beroepsbelangencommissie (BBC).

Hanneke Feitsma, gynaecoloog in het HagaZiekenhuis, is ons nieuwste bestuurslid en zal zich gaan bezighouden met de pijler Foetomaternale geneeskunde, de werkgroep Klinische Verloskundige, Perined, Kansrijke start en de Federatie verloskundige samenwerkingsverbanden (Federatie van VSV's) zitten ook in haar dossier.

Joost Nieuwstad is als VAGO-voorzitter de stem van de aiossen in het bestuur. Verantwoordelijk voor de opleiding binnen het bestuur is hij verder ook portefeuillehouder van het NTOG en de nieuw geïntroduceerde jaarlijkse Gynaegames (sportdag).

Muriël Poels, onze bestuursondersteuner. Zonder haar uitstekende organisatiekracht en onmisbare ondersteuning



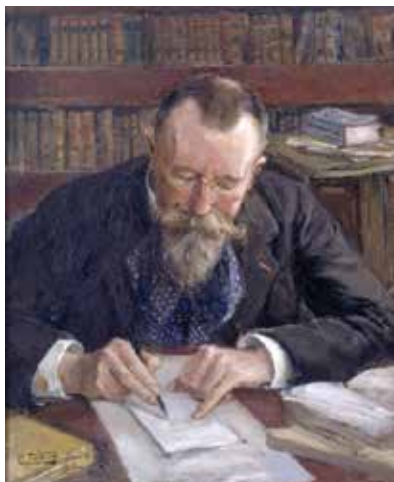
zou ons bestuur niet zo soepel draaien. Muriël is de onzichtbare kracht achter de schermen, die ervoor zorgt dat alles op rolletjes loopt.

Ron van der Heijden, vanaf september de nieuwe directeur van de NVOG. Ron is van oorsprong arts, maar heeft met een master Health economics de switch naar organisatie en management in de zorg gemaakt. In het Amsterdam UMC heeft hij de fusie van het AMC en VUmc begeleid. We zijn blij dat hij onze vereniging komt besturen.

Tot slot het NVOG-bureau, achter elk bestuurslid staat een bureamedewerker die ondersteunt, adviseert, beleidsplannen schrijft en uitvoert. Zonder Sander Claessens, Fleur van Dalsen, Liesbet Hekkers, Carolien Kanne, Marijke Moolenaar, Muriël Poels, Esther van Wissen & Lisette Schuiling kan onze vereniging zeker niet functioneren en we zijn daarom ook blij met hun tomeloze inzet.

Met het complete bestuur en bureau zijn we klaar om de vereniging van een stabiele basis te voorzien, voortdurend te verbeteren, ons in te zetten voor hoogwaardige patiëntenzorg, onderwijs, wetenschap en belangenbehartiging. Met expertise en toewijding gaan we graag de kansen en uitdagingen aan die we in ons vakgebied tegenkomen. Schroom niet om het bestuur te contacteren voor vragen, opmerkingen, tips en adviezen. Want, besturen doen we samen!

Nieuwe ronde Hector Treub Stipendium



De Hector Treub Stichting stelt een stimuleringssubsidie ter beschikking voor onderzoek op het terrein van de obstetrie, gynaecologie, oncologie en voortplantingsgeneeskunde. Het stipendium is bedoeld voor onderzoekers die, al dan niet als onderdeel van al lopend onderzoek, een onderzoeksproject willen opzetten en uitvoeren dat aan de volgende drie criteria voldoet:

- voor de patiënt belangrijke uitkomsten staan centraal,
- het biopsychosociale model Van Engel (1970) wordt gehanteerd,
- aspecten van 'passende zorg' komen aan de orde.

De stimuleringssubsidie bedraagt 4000 euro. De uiterste indiendatum voor de subsidieaanvraag is maandag 4 september 2023.

Op de website van de NVOG onder het tabblad van de Stichting Hector Treub kan het indieningsformulier worden gedownload.: www.nvog.nl/over-de-nvog/vereniging/verwante-organisaties/hector-treub-stichting/

Nadere informatie is te verkrijgen via de secretaris van de stichting: prof.dr. H.W. Nijman; stafsecretariaat: Linda Smid-van der Woude, l.van.der.woude@umcg.nl.

Congres ESPBC 2023 in Haarlem

De vierde editie van de ESPBC (European Spontaneous Preterm Birth Con-

gress) wordt dit jaar georganiseerd door het Amsterdam UMC en stichting Stop te vroeg bevallen. Het congres vindt plaats van 20 t/m 22 september in de Philharmonie in Haarlem, een prachtig concertgebouw uit de 19e eeuw, midden in de stad.

Dit succesvolle tweejaarlijkse congres richt zich op de preventie en behandeling van spontane vroeggeboorte, de grootste veroorzaker van morbiditeit en mortaliteit op korte en langer termijn bij kinderen. Het congres vindt plaats in Europa, maar wordt bezocht door onderzoekers en klinici van over de hele wereld. Gedurende drie dagen komen thema's zoals de basiswetenschap over vroeggeboorte, de voorspelling van vroeggeboorte, preventie en behandeling, en toekomstige richtingen van wetenschap en kliniek aan bod.

Voor 1 juli 2023 betaal je 650 euro inclusief lunch en een feestelijk diner op het strand in Zandvoort. Na 1 juli of ter plaatse zijn de kosten 700 euro. Voor promovendi bestaat er een gereduceerd tarief van 500 euro, hiervoor is een ondertekende brief van het afde-

lingshoofd vereist. Indien gewenst kunnen partners ook mee naar het diner op het strand in Zandvoort, hiervoor zijn de kosten 75 euro.

Indien je als aios niet het gehele congres aanwezig kan zijn, maar slechts een deel kan bijwonen vanwege beperkte congresdagen, geldt hiervoor een gereduceerd tarief van 200 euro per dag. De inschrijving verloopt dan via espbc@amsterdamumc.nl.

Na het congres zal er een NTOG-themakatern verschijnen, geheel gewijd aan de huidige onderzoeken en de presentaties op het congres. Meer informatie over het congres, de sprekers en aanmelding is te vinden op www.espbc.nl. Tot in september!

Rectificatie

In de column van NTOG23-04, pagina 198 staat bovenaan bij de introductie van de columnist abusievelijk Anika van Dam in plaats van Anika Dam.

Owee

Amateurgynaecologen

Ons vak spreekt vaak tot de verbeelding. Bumperstickers met daarop de tekst 'amateur gynaecoloog', T-shirts met het opschrift 'Ik ben geen gynaecoloog, maar ik wil best even kijken' vind ik ver over de grens. De vrouw met een gynaecologische aandoening wordt niet serieus genomen en de gynaecoloog wordt weggezet als voyeur. Al jaren voer ik een kruistocht tegen deze onderbroekenlol. Onze collega Arno van Peperstraten wijdde er een stelling aan in zijn proefschrift (2009): 'Alle lomperiken met amateur gynaecoloog op T-shirt of bumpersticker, nodig ik van harte uit om eens een bevalling van een eerstzvangere te begeleiden'. De eigenaar van deze Chevrolet maakt het wel erg bont met zijn reserveband.

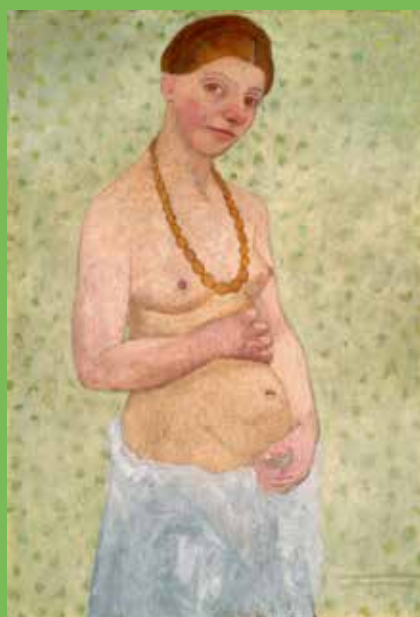


Mieke Kerkhof gynaecoloog
foto van Marjolein Hermens, aios gynaecologie

Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jzbz.nl onder vermelding van Owee. Beperk u tot 120 woorden. De redactie behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen, die de leesbaarheid van het stukje optimaliseren.

NTOG Kunstsalon

De Duitse kunstenares Paula Modersohn Becker (1876-1907) was een ambitieuze vrouw. Ze groeide op in een aristocratisch milieu waarin intellectuele en culturele ontwikkeling belangrijk was. Tegelijkertijd golden er strikte normen wat betreft de rol van een vrouw ten aanzien van huwelijk en moederschap. Paula Becker was een getalenteerde kunstenares en voelde een grote drang om in het kunstenaarsvak haar weg te volgen. In de kunstenaarskolonie te Worpswede ontmoette ze Otto Modersohn waar ze in 1901 mee trouwde. De maatschappelijke druk om zich te richten op het krijgen van kinderen viel haar zwaar. Ze wilde schilderen! Ze verliet haar man en reisde af naar Parijs om artistieke vrijheid na te streven. Ze zocht naar een identiteit die verder ging dan de traditionele vrouwenrol. De behoefte om kunst te maken was groot, maar het verlangen naar een kind bestond daarnaast ook. Een tweestrijd: artistieke versus biologische creatie. Ze schilderde dit werk: *Self-Portrait, Age 30, 6th Wedding Day (25 May 1906)*. We zien haar ontkleed van boven met een ketting om de hals en een doek gedrapeerd vanaf de onderbuik. Ze kijkt ons direct aan met een rustige doch sterke blik. Roze bloesjes op de wangen. Tussen haar handen toont ze een zwangere buik. Het is het eerste naakte zelfportret van een vrouwelijke kunstenaar. Jezelf als vrouw naakt afbeelden en dan ook nog een intieme fysieke ervaring als zwangerschap verbeelden was zeer onconventioneel. Op het moment dat ze dit schilderde was ze niet zwanger. Ze verbeeldt hier de dualiteit van haar scheppend vermogen en het symboliseert haar ambivalente band met het creëren van kunst en het creëren van een baby. Ze keerde terug naar haar man en een jaar later schilderde ze dit andere werk: *Self-Portrait with two flowers in her raised left hand (1907)*. Ditmaal was ze daadwerkelijk zwanger. Ze houdt haar rechterhand op haar zwangere buik en kijkt ons zelfverzekerd aan, alsof ze een boodschap te vertellen heeft. Wellicht vertelt ze ons die boodschap via de bloemen die ze omhoog houdt. Twee bloemen in bloei, verbonden aan de stam. Een bloem voor haar kind en een bloem voor haar kunst, beiden uit haar vrouwelijke creativiteit ontsproten. Ze lijkt te willen zeggen: 'Wacht maar, ik ga beide bloemen in bloei houden!' Ze beviel van haar eerste kind en overleed in het kraambed aan de gevolgen van massale longembolieën. Ze is in het maternale harnas gestorven. Paula was als vrouwelijke kunstenaar een pionier op het gebied van expressionistische schilderkunst en in de strijd om werk-privébalans. Ze liet een dochter, Mathilde, achter, meer dan vierhonderd schilderijen en zeker duizend tekeningen. Erfgoed van een vruchtbaar leven.



dr. Daphne Voormolen, arts foetale geneeskunde WKZ
www.stichtingkunstsalon.nl

Gynfeud 22



Koorts wordt tegenwoordig vaak vastgesteld met een apparaat dat in het oor de temperatuur meet.

1. Wat is goed? De verpleegkundige heeft de temperatuur:

- a. tympaan gemeten
- b. tympanisch gemeten
- c. tympanaal gemeten
- d. intratympanaal gemeten
- e. tympanomanisch gemeten

2. Onder aan een recept schrijven we vaak: S/U.C als we ervan overtuigd zijn dat de patiënt bekend is met het gebruik van het voorgeschreven medicijn. Waar staat S/U.C. voor?

- a. scriptum/usum cognitum
- b. scriptum/usu cognitus
- c. signa/usum cognitum
- d. signa/usus cognitus

De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 257.
dr. J. Lind

Wat bestaat er in uw regio aan netwerkzorg?

*namens de werkgroep Netwerkzorg,
Missiegroep Inventarisatie Netwerkzorg*

Zoals u weet is 2023 het jaar van de Netwerkzorg. Met netwerkzorg (de opvolger van ketenzorg) wordt de samenwerking tussen uiteenlopende zorgprofessionals bedoeld, met als doel de gezondheidsuitkomsten van patiënten te verbeteren. Dit is een manier om de gezondheidszorg efficiënt te organiseren bij voorkeur met de patiënt als regisseur van zijn eigen gezondheid. De patiënt staat centraal en er wordt een netwerk van zorg rondom de patiënte gecreëerd.

Binnen de NVOG-werkgroep Netwerkzorg zijn meerdere missies opgesteld. Eén daarvan is het in kaart brengen van de reeds bestaande netwerkzorg-initiatieven, zowel binnen als buiten ons eigen vakgebied. Om dit te inventariseren heeft u een vragenlijst per mail ontvangen. Via deze vragenlijst zullen we de best practices identificeren en analyseren om voor u een overzicht te schetsen van wat er al bestaat aan netwerkzorg, wat succesvolle initi-

atieven zijn en welke initiatieven het wellicht niet gehaald hebben.

Het overzichtsartikel wordt dit najaar gepubliceerd in het NTOG, met als doel u te inspireren en om van elkaar te leren. Ook zullen de resultaten toegelicht worden op de pijlerdag van het Gynaecologisch Congres op 22 november 2023. Als we elkaars successen kunnen kopiëren, hoeven we het wiel niet opnieuw uit te vinden.

Vult u de vragenlijst in? Dit kan door te klikken op de link in de mail of door de QR-code te scannen. Wij hopen op een grote respons!

Wilt u meer input leveren over dit onderwerp? Heeft of weet u bijvoorbeeld een geweldig initiatief waar meer mensen over moeten horen? Neem contact met ons op via inventarisatienetwerkzorgNVOG@gmail.com.



Commissie Netwerkzorg, Villa Heidebad - Epe

prof.em.dr. A.A.W.Peters

Baptist Trimbos en Jogchum Beltman

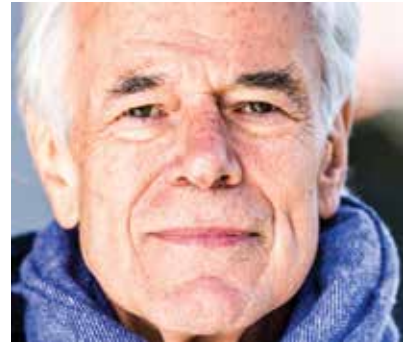
Lex Peters was de jongste uit een Haags domineesgezin met zeven kinderen. Vijf van de zeven werden uiteindelijk hoogleraar, waaronder Lex. Na zijn studie in Leiden werd hij aanvankelijk tropenarts en bracht een aantal jaren als districtsarts door in Kenia. Hij zou er een blijvende compassie voor de derde wereld aan overhouden.

Na zijn switch tot gynaecoloog en zijn opleiding in Leiden, bleef hij als stafflid verbonden aan de afdeling Gynaecologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) tot aan zijn emeritaat in 2014. Hij legde zich in de jonge jaren van zijn loopbaan vooral toe op het probleem van chronische buikpijn en op de psychosomatische gynaecologie, in de traditie van eerdere Leidse hoogleraren als Sikkkel en Eylard van Hall, de opleider van Lex. In die periode van de tachtiger/negentiger jaren van de vorige eeuw was een van zijn broers voorzitter van de Raad van Bestuur van het - toen nog - AZL, en dat waren voor de afdeling gunstige tijden om nog eens iets te kunnen regelen.

Zijn belangrijkste verdiensten voor de Leidse Vrouwenkliniek lagen evenwel op een ander gebied, en dat was zijn bijdrage aan de ontwikkeling van de gynaecologische chirurgie. Lex Peters was een van de oprichters van Cobra: een organisatie voor de behartiging van onderwijs en nascholing op gynaecologisch-chirurgisch gebied. Cobra organiseerde verplichte praktische chirurgische cursussen voor alle gynaecologische assistenten in opleiding en de tweejaarlijkse chirurgische congressen: de Cobradagen. De Cobradagen werden bekend door de sociale interactie tijdens het programma en de strakke organisatie van de voordrachten, waarbij iedere spreker die over zijn of haar tijd ging zonder pardon weggedraaid werd door luide muziek, al waren ze voorzitter van de NVOG. Cobra is inmiddels overgenomen door

anderen maar nog steeds springlevend. Naast deze en andere activiteiten is Lex Peters ook langere tijd hoofdredacteur van dit tijdschrift geweest.

Lex Peters heeft in zijn leven met belangrijke verliezen te maken gehad: de dood van zijn eerste vrouw, de dood van twee broers en één zus en onlangs de dood van een kleinzoon. Dat heeft hem geenszins weerhouden van het altijd klaar staan voor anderen in moeilijke omstandigheden. Bij hem stond de patiënt altijd centraal: zonder aanzien des persoons. Tijdens zijn periode in Kenia hadden de problemen van allerarmste vrouwen diepe indruk op hem gemaakt. Daar zag hij niet alleen de verwoestende gevolgen van de ziekte baarmoederhalskanker, maar ook de ontwrichting van hele gezinnen na het wegvallen van deze vaak jonge moeders. Het maakte hem vastbesloten om zich bij terugkeer in te zetten voor deze vrouwen die vaak geen toegang hebben tot gezondheidszorg. Hij propageerde de methode van screenen met azijnzuurapplicatie op de cervix en direct behandelen bij premaligne afwijkingen zodat er geen kanker meer kon ontstaan. Het concept was even doeltreffend als eenvoudig en kon door Lex met zoveel passie en enthousiasme verteld worden dat vele toehoorders de 'azijnzuuruitvinding' regelmatig aan hem toeschrijven. Dat de methode eigenlijk al veel langer bestaat en onderdeel is van het arsenaal van de WHO, is hierbij een voetnoot. Hij was degene die de Female Cancer Foundation (FCF) oprichtte; een unieke samenwerking van verschillende (klinische) afdelingen binnen het LUMC dat zich ten doel stelt om in lage-inkomenslanden screeningsprogramma's te initiëren. In vele landen is de stichting inmiddels actief of actief geweest. Indonesië en Suriname behoren tot een van de vele successen waar het screeningsprogramma succesvol was. In Indonesië is het programma inmiddels overgenomen door de regering.



In de werksituatie en daarbuiten was Lex Peters een beminnelijk persoon met een groot hart en een even groot gevoel voor humor. Zijn aanstekelijke schaterlach zal iedereen die met hem gewerkt heeft, bijblijven. Hij was een netwerker met veel originele ideeën, een uitstekende fondswerver en een gedreven squasher. In dat laatste was hij technisch misschien minder begaafd dan zijn vaste Leidse squashpartner, maar dat compenseerde hij door een meer dan fanatieke instelling en een heilige wil om niet te verliezen. De beminnelijkheid was dan even verdwenen.

Lex leed de laatste jaren aan dementie. Hij heeft de beslissing genomen om de verdere progressie van dat proces niet mee te maken en voor euthanasie te kiezen. In zo'n situatie moet die beslissing eigenlijk altijd iets te vroeg genomen worden, waarbij de crux zit in het woord 'iets'. Als de ene dag nooit veel verschilt van de dag ervoor, wanneer is dan het punt bereikt van 'genoeg is genoeg'. Er is moed voor nodig om in dat moeilijke krachtenveld toch te beslissen en dat heeft Lex gedaan. Hij was een kleine, grote man en voor ieder die hem goed gekend heeft is de wereld een stukje schraler geworden.

Wat veroorzaakt praktijkvariatie bekkenbodempzorg in Nederland?

dr. M.K. Engberts voorzitter NVOG-project 'Inventarisatie zorgpaden rondom bekkenbodempzorg'/urogynaecoloog

ir. T.A. van Barneveld directeur Kennisinstituut van de FMS

dr. K.E.P.E. Hermans postdoc onderzoeker Talma Instituut, VU, Amsterdam/projectleider 'Ontwikkeling indicatoren voor passende zorg bij bekkenbodempklachten'

dr. E.J.E. van der Hijden research associate Talma Instituut, VU, Amsterdam

De NVOG is een project gestart om de praktijkvariatie bij bekkenbodempzorg in kaart te brengen en te verbeteren. Het is om drie redenen een uniek project.

Ten eerste worden data uit de eerste lijns- (Nivel) én de tweedelijnszorg (Vektis) op patiëntniveau gecombineerd, waardoor het hele zorgpad in kaart wordt gebracht. Ten tweede wordt getracht de praktijkvariatie te verklaren uit verschillen in regionale samenwerking én uit de ruimte in de richtlijnen en/of variatie in de toepassing van de richtlijnen. Dit gebeurt in een samenwerkingsproject van de NVOG, het Kennisinstituut van FMS en het Talma Instituut van de VU. Tot slot is er een unieke samenwerking met verenigingen betrokken bij bekkenbodempzorg: KNGF/NVFB, UrogynHAG, NVMDL, NVvH, NVVS, Zorgverzekeraars Nederland en de Stichting Bekkenbodempzorg4all. Het project is gefinancierd vanuit SKMS.

Achtergrond

Bekkenbodempzorg voor vrouwen met urine-incontinentie of prolaps wordt verricht door diverse hulpverleners. In de eerstelijnszorg zijn dat de huisarts en een bekkenfysiotherapeut, en in de tweedelijnszorg onder andere de gynaecoloog en de uroloog. Het Verbetersignalement van het ZIN (2020) laat zien dat er veel variatie is in de behandeling bij urine-incontinentie en prolaps door verschillen in regionale samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg enerzijds en verschillen in behandelingsaanpak anderzijds. Voor verbetering volgens de principes van 'Passende zorg' is inzicht nodig in en consensus nodig van professionals over de mate waarin variatie het gevolg is van: (a) verschillen in

regionale samenwerking, (b) onduidelijke richtlijnen of te veel ruimte in richtlijnen, (c) variatie in toepassing van richtlijnen.

Het project heeft tot doel om inzicht te krijgen in de praktijkvariatie in de periode 2016-2020 en antwoord te geven op bovenstaande vragen. Het Talma Instituut is verantwoordelijk voor de data-analyse en rapportage, en het Kennisinstituut voor het proces en de duiding van de zorg vanuit richtlijnen. Het is de eerste keer dat op deze manier naar praktijkvariatie wordt gekeken. Door de gebruikte methoden overdraagbaar te maken, kunnen ook andere verenigingen voor andere aandoeningen dergelijke trajecten opstarten.

Methode

Voor de tweedelijnszorg worden Vektis-data gebruikt die dekkend zijn voor heel Nederland. De eerstelijnszorg wordt in kaart gebracht middels Nivel-zorgregistraties, waaraan ongeveer 10% van de huisartsen deelneemt en een iets lager percentage fysiotherapeuten. Voor de overige gebieden wordt de kans op zorg berekend middels data-imputatie. Door het combineren van deze gegevens komt het gehele zorgpad van vrouwen met urine-incontinentie en prolaps in beeld. Zo ontstaat er inzicht in verschillen tussen regio's in het behandel- en verwijsgedrag van huisartsen en kan het behandelbeleid in de tweedelijnszorg vergeleken worden, waarbij er gekeken wordt naar het type zorginstelling (universitair medische centra, algemene ziekenhuizen topklinisch, algemene ziekenhuizen overig en overige instellingen). Tevens is er informatie over pessariaverkoop in openbare apotheken opgevraagd bij SFK. Tenslotte worden er vergelijkbare analyses uitgevoerd voor de zorg, die

verleend wordt door bekkenfysiotherapeuten in de eerstelijnszorg door het KNGF. Uiteindelijk worden alle gegevens uit de verschillende databronnen samengevoegd om de regionale praktijkvariatie in de toepassing van richtlijnen te analyseren. Zo kan beoordeeld worden of er praktijkvariatie is in die regio en wat de achtergrond daarvan is op basis van de drie genoemde vragen.

Stand van zaken

In overeenstemming met de begeleidingscommissie zijn er zorgactiviteiten geselecteerd die inzicht geven in het zorgpad voor vrouwen met urine-incontinentie (stress of urge) of prolaps. Eerste analyses laten zien dat het aantal vrouwen sterk verschilt tussen de instellingen en dat in sommige instellingen de zorgpaden van de vrouwen over de jaren (2016-2020) stabiel is, terwijl in andere instellingen de uitvoering van een aantal zorgactiviteiten juist toeneemt of afneemt. Momenteel onderzoeken we of deze observaties in lijn zijn met de vigerende richtlijnen. Daarna gaan we de rol van de huisarts en de bekkenfysiotherapeut in kaart brengen, evenals de verschillen in samenwerking tussen de eerste- en tweedelijnszorg. In de komende maanden worden de analyses afgerond en wordt er ingezet om best practices in de bekkenbodempzorg te identificeren.

In een vervolgetraject hopen we de projectresultaten regionaal toe te passen en verbetertrajecten in te richten alsook te evalueren. Naast de eindrapportage zal er ook een beschrijving komen van de gehanteerde datakoppelingmethoden en analysetechnieken, zodat de opgedane kennis breed toegankelijk wordt.

Vooroordelen in taalgebruik; praat erover!

drs. J.E. van Amesfoort *gynaecoloog i.o., NWZ, Alkmaar*

drs. S.A.M. Zomer *gynaecoloog i.o., AUMC*

namens de NVOG-Commissie Diversiteit en Inclusiviteit

dr. Y. Roggeveen *gynaecoloog, OLVG, voorzitter Koepel Gynaecoloog en Maatschappij*

'Dat oud besje', 'die normale Nederlandse vrouw', 'een theatrale presentatie', 'een persoon uit wijk X'. Bewoordingen voor mensen, patiënten, die hun gezondheid aan ons toevertrouwen. Deze opsomming heeft er waarschijnlijk voor gezorgd dat u vier verschillende type patiënten voor u zag en dat u uw mentale plaatje al (deels) heeft ingekleurd. Visualisaties mede ontstaan door uw ervaringen en interpretatie. Hoe werkt dat en waarom is dat belangrijk voor uw praktijk als gynaecoloog (i.o.)?

Stereotypen

Om informatie zo efficiënt mogelijk te kunnen opslaan, heeft ons brein de neiging informatie te vereenvoudigen en categoriseren op basis van sociale eigenschappen zoals bijvoorbeeld leeftijd, gender, beperkingen, etniciteit of beroep. Hierdoor ontstaan stereotyperingen.¹ Stereotypen worden beïnvloed door de culturele context, ervaringen van een persoon, sociale media en onderwijs.²⁻⁴

Efficiëntie in ons brein geeft rust en ruimte in ons hoofd, maar kan helaas ook leiden tot hokjesdenken. Stereotypen zijn vaak simplistische generalisaties en bevatten vooroordelen, waardoor deze discriminatie in de hand kunnen werken. Ook kunnen stereotypen impact hebben op de gezondheid van onze patiënten en collega's. Zo kunnen vooroordelen van zorgverleners de onderlinge communicatie beïnvloeden en leiden tot een negatief beeld over patiënten. Dit kan ook de behandeling negatief beïnvloeden.^{5,6} Ter illustratie twee voorbeelden; zo kregen patiënten met sikkkelcelziekte minder goede pijnstilling als er in de status stigmatiserende taal werd gebruikt, in een andere studie kregen 'middenmisbruikers' versus 'mensen met verslavingsproblematiek' vaker bestraffende maatregelen opgelegd.^{5,6}

Microagressies

Stereotypes kunnen leiden tot microagressies. Microagressies zijn subtiele, alledaagse vormen van discriminatie. Het omvat zowel verbale als non-verbale agressie gericht naar personen op basis van gender, seksuele oriëntatie, huidskleur, religie, fysieke vermogen en andere identiteitskenmerken.⁷ Bijvoorbeeld structureel de verkeerde pronouns (persoonlijk voornaamwoorden) gebruiken als het gaat over een niet cis-gender persoon of aan een persoon van kleur vragen waar deze persoon 'echt' vandaan komt. Dergelijke opmerkingen ondermijnen iemands identiteit of insinueren dat iemand ergens niet thuis hoort. Hoewel microagressies vaak onbewust worden geuit, kunnen ze impact hebben op de mentale en fysieke gezondheid van de persoon waarnaar ze gericht zijn.⁷ Microagressies kunnen leiden tot chronische stress met negatieve invloed op het immuunsysteem en kan resulteren in depressie en angstklachten, slaapstoornissen, hart en vaatziekten en diabetes type 2.⁸⁻¹² Bovendien kunnen microagressies barrières in gezondheidszorg vormen, doordat personen de gezondheidszorg vermijden of niet alle relevante medische informatie delen als een vertrouwenskloof is ontstaan.¹³⁻¹⁵

Binnen de obstetrie heeft de chronische stress door microagressies niet alleen weerslag op de gezondheid van de zwangere, maar ook het (nog ongeboren) kind. Het is bekend dat mensen uit gemarginaliseerd groepen slechtere maternale en neonatale uitkomsten hebben op basis van complexe en multifactoriële oorzaken.^{16,17} Ook discriminatie en daarbij behorende microagressies hebben hier invloed op.¹⁸ Zo is een hoge mate van angst tijdens de zwangerschap gerelateerd aan een hogere kans op (spontane) vroeggeboorte, een lager geboortegewicht, een

kortere zwangerschapsduur en een kleinere hoofdomtrek.¹⁸⁻²⁰ Daarnaast kan stress tijdens de zwangerschap blijvende effecten hebben op de neurocognitieve ontwikkeling en op het risico op cardio-metabole ziekten bij het kind.²¹⁻²⁴

En nu?

Iedereen heeft persoonlijke ervaringen en dus vooroordelen. Het goede nieuws is dat bewustzijn van uw eigen vooroordelen de kans op negatieve gevolgen hiervan verlaagt. Dit kan formeel door online toetsing, zoals bijvoorbeeld via the Harvard Implicit Association Test of door anti-bias training.²⁵ Informeel kunt u morgen beginnen. Wanneer u spreekt: wat zegt u nou eigenlijk? Wees of word alert op eigen vooroordelen en kaders, spreek erover met anderen en spreek elkaar erop aan, bijvoorbeeld tijdens de overdracht. Zodat wij als gynaecologen samen bewustwording creëren en een inclusieve gezondheidszorg vormgeven, waar elke patiënt en collega zich welkom voelt.

Referenties op aanvraag

De recent opgerichte NVOG-Commissie Diversiteit en Inclusiviteit heeft als doel om een divers, sensitief en inclusief gynaecologisch/obstetrisch zorgsysteem in Nederland te bereiken. Dit doen wij door, samen met u, verscheidene problemen op het gebied van opleiding, onderwijs, voorlichting, wetenschappelijk onderzoek, taal en in patiëntcommunicatie aan te kaarten en op te pakken. Wilt u meer weten? Heeft u een interessant idee? Of vragen? Mail dan naar NVOG.DenI@gmail.com

Vliegen als arts: kan dat nog wel?



dr. Wouter Hehenkamp en drs. Eva Cohen *namens de commissie Gynae Goes Green*

Vliegen voor je werk of voor je plezier: is het niet 'de olifant in de kamer'? Inmiddels weet iedereen het wel zo'n beetje: vliegen is extreem vervuilend. Je moet ruim twee jaar vegetarisch eten om één trans-Atlantische vlucht te 'compenseren'. Hoewel haveremelk en de vegetarische bitterbal hoogtij vieren, wordt er door veel mensen (lees: in onze kringen als arts) nog onverminderd veel gevlogen. Als je je eigen footprint kritisch bekijkt, kan je dus grotere positieve impact maken door niet of nauwelijks te vliegen dan vele andere maatregelen bij elkaar opgeteld.

Op 8 juni 2023 is ons opiniestuk 'Is er een dokter aan boord?' gepubliceerd in het NtvG.1 We beschrijven de feiten en negatieve gevolgen van vliegen naar congressen op het klimaat: internationale vluchten zijn verantwoordelijk voor meer dan 30% van de klimaatvoetafdruk van medisch-wetenschappelijke activiteiten. In het artikel beschrijven we alternatieve mogelijkheden om als arts kennis tot je te nemen zonder een vlucht te boeken. Het congres moet dan wel digitaal worden aangeboden door de betreffende congresorganisatie, of op een locatie zijn georganiseerd die goed met het openbaar vervoer bereikbaar is. Een aantal ziekenhuizen hebben congresbezoeken per vliegtuig al aan banden gelegd. Voorbeelden zijn het niet vergoeden van een vliegreis als de afstand tot het congres minder dan 800 kilometer is, als de duur van de treinreis minder dan acht uur is (zie link), of het verplichten van een treinreis als de reistijd met vliegtuig en trein gelijk is. De beroepsvereniging of pijlers zouden kunnen investeren in het organiseren van landelijke bijeenkomsten met digitale verbinding met een (wereld)congres. Ook hier zijn al voorbeelden van beschreven: de internist-oncologen hebben met de European Society for Medical Oncology een afspraak dat ze één afgevaardigde naar

de congreslocatie sturen (als soort reporter) en dat ze tegelijkertijd met een club ergens in Nederland bij elkaar zitten en het congres 'live' volgen. Dichter bij huis: IUGA organiseert een post-IUGA congres in Nederland, waarbij ze later de hoogtepunten kleinschalig de revue laten passeren. Gynae Goes Green heeft de pijlvoorzitters gevraagd mee te denken over initiatieven als deze. Geen van de pijlers wil dit op dit moment organiseren.

Maar los van opgelegde regelgeving: wat draagt een fysiek congresbezoek aan de andere kant van de wereld nou echt bij aan de patiëntenzorg die je dagelijks uitvoert? En is deze kennis niet op andere wijze te verkrijgen? De zogenaamde 'netwerkfunctie' is maar voor enkelen met een groot internationaal onderzoeksprofiel noodzakelijk en kan - naar onze mening - ook prima op digitale wijze tot stand komen en onderhouden worden. Onze landelijke algemene congressen (Gynaecongres, Doelencongres) voorzien heel aardig in het bijpraten van gynaecologen op het gebied van al het internationale nieuws en voorzien ook in een netwerkfunctie en gezelligheid. En zelfs al is er een meerwaarde: kunnen we het ons nog veroorloven om zo'n grote ecologische voetafdruk te genereren voor een beetje meerwaarde? Moet ons gedrag niet ondergeschikt worden aan het klimaat in plaats van andersom?

Goed beschouwd is de klimaatcrisis een gezondheids crisis en de zorg draagt daar voor ruim 7% aan bij. De berichtgeving over de gevolgen van klimaatverandering volgen elkaar steeds sneller op en de effecten zijn ondertussen in een negatieve stroomversnelling gekomen: extreme droogte, overstromingen en vernietigende bosbranden met tal van schadelijke gevolgen voor de volksgezondheid. De tijd is voorbij om het allemaal een beetje aan te zien of om alleen maatregelen te treffen waar we ons leefpatroon niet voor

hoeven aan te passen (lees: de vegetarische bitterbal). Wat er moet gebeuren is échte impactverlaging.

Wij maken ons hard voor snelle impactverlaging. Voor veel terreinen in de zorg is dat ingewikkeld, omdat nog niet bekend is waar de impact precies door komt, omdat patiëntveiligheid niet kan worden gegarandeerd of omdat regelgeving duurzame transformatie in de weg staat. Met vermindering van het vliegverkeer (naar congressen én andere bestemmingen) kunnen we directe impactverlaging genereren, komt de patiëntveiligheid niet in het geding en worden geen regels overtreden. Het zou een belangrijke stap zijn in de noodzakelijke verlaging van de milieuvoetafdruk van de zorgsector. Wij roepen jullie op om in je eigen vakgroep te bespreken hoe hiermee om te gaan en met elkaar tot afspraken te komen voor een duurzaam reisbeleid. Wat ons betreft is nu het moment om dat te doen!

Tot slot: we richten een commissie op om de mogelijkheid van internationaal congresbezoek op Nederlandse bodem te onderzoeken. Als je hierover wil meedenken, mail dan naar 'duurzaamheid@nvog.nl'.

Waar kun je met de trein heen in acht uur vanuit Amsterdam Centraal? www.chronotrains.com/nl/station/8400058-Amsterdam-Centraal



Referentie

1. Cohen ES, Timmermans A, Hehenkamp WJK. 'Is er een dokter aan boord?' ['Is there a doctor on board?'] Reducing air travel associated with international medical conferences]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2023;167:D7495. Published 2023 May 23.

Aios in the lead, van passie naar professie

drs. Floor Sijbrandij *aios gynaecologie en obstetrie, differentiant obstetrie, WKZ Utrecht*

dr. Emma Paternotte *aios gynaecologie en obstetrie, differentiant benigne gynaecologie, Vancouver, Canada*

Wellicht heeft u gehoord van het Netwerk Sport & Gyn. Dit netwerk, bestaande uit dedicated gynaecologen, aiossen en sportartsen, heeft zich de afgelopen twee jaar ontwikkeld tot een kennisinstituut met meerdere pijlers:

- **Patiëntenzorg (het beantwoorden van vragen van (top)sporters, sportartsen, gynaecologen, fysiotherapeuten en coaches).**
- **Onderzoek (de ontwikkeling van een kennisagenda; we weten meer niet dan wel).**
- **Onderwijs (presentaties op refereravonden en symposia).**
- **Voorlichting bij sportclubs**

Deze inzet is niet onopgemerkt gebleven; op 1 juni hebben we de 'High Performance Partner' status gekregen van NOC*NSF.

De gedachte

Als jongerejaars aios gynaecologie met een affiniteit voor (top)sport vroegen sportartsen en fysiotherapeuten ons regelmatig om advies. Er was behoefte aan een vast aanspreekpunt om vragen te kunnen stellen over gynaecologische klachten, algemene gezondheid en de invloed van het vrouwenlichaam op



*De uitreiking van de High Performance Partner door NOC*NSF in Domus Medica*

sportprestaties. Het oprichten van een netwerk leek ons een goed idee. Maar zoals u allen weet, kunnen de eerste jaren als aios druk zijn en is het een uitdaging om de opleiding te combineren met sociale activiteiten en het zelf blijven sporten.

De oprichting

Zo aan het einde van de opleiding begon het oprichten van een netwerk voor gynaecologische sportzorg toch weer te kriebelen. De motivatie, ambitie en de vraag vanuit de sportwereld waren onverminderd hoog. We vonden elkaar in de behoefte om de gynaecologische zorg voor (top)sporters te organiseren en besloten in 2021, toen we beiden aan ons vijfde jaar van de opleiding begonnen, te verkennen of er al een netwerk of groep van dedicated gynaecologen bestond. We maakten kennis met individuele gynaecologen die hun kennis en ervaring inzetten bij de zorg voor sporters met gynaecologische problemen. We spraken met sportartsen en fysiotherapeuten die ons duidelijk maakten, dat er vraag was naar een netwerk van gynaecologen waar sporters terecht konden met vragen of problemen. Zij benadrukten het belang van (extreem) korte toegangstijden maar vooral expertise op het gebied van gynaecologische aandoeningen bij sporters. Gaandeweg leerden we over de effecten van topsport op het vrouwelijk lichaam en welke consequenties dat heeft voor de hormonale cyclus en sportprestaties. Niet alleen was er behoefte aan diagnostiek en behandeling van aandoeningen, maar ook voorlichting aan sporters die geen klachten ervaren maar mogelijk risico lopen op lange termijn gevolgen van hun intensieve sportactiviteiten. Onze intrinsieke motivatie viel op dat moment samen met de externe vraag.

Netwerk Sport & Gyn

Met de hulpvraag van de sporters en hun begeleiders in de hand zijn we het Netwerk Sport & Gyn gestart. Samen

met dertien leden (dedicated gynaecologen, aiossen en een sportartsen) zetten we de bestaande literatuur op een rij, waarbij direct opviel dat er nog grote kennishiaten zijn op het gebied van sport en gynaecologie. Op onze, vooralsnog, eerste missie-visiedag is onder andere een kennisagenda opgesteld om bestaande lacunes te identificeren en op termijn om te zetten in wetenschappelijk onderzoek. De opstartperiode hebben we hiermee achter ons gelaten. Als basis voor patiëntenzorg en onderwijs hebben we de ambitie om bestaande wetenschappelijke kennis op de volgende gebieden uit te breiden:

- **fertiliteitsvragen van vrouwelijke (top)sporters,**
- **gynaecologische aandoeningen bij (top)sporters (denk aan vulvaire klachten, cyclusstoornissen, enzovoort),**
- **begeleiding zwangerschap, bevalling en kraambed bij (top)sporters,**
- **anticonceptie bij (top)sporters,**
- **cyclus gerelateerde blessure risico's,**
- **menopauze bij (top)sporters.**

Stimulerende omgevingsfactor

De ontwikkeling van BOEG naar LOGO is in grote mate bijdragend geweest aan het verwezenlijken van onze gedachten over de vorming van een netwerk. De mogelijkheid om een thema te kiezen waarin je je persoonlijke en professionele ontwikkeling kan ontplooiën heeft ons, en onze opleiders, gestimuleerd om na te denken over die professionele ontwikkeling en daar ook gestalte aan te geven. Naast veel (gezellige) avonden hebben wij bijvoorbeeld ook roosterruimte gekregen om aan het netwerk te kunnen werken en werden we erg gesteund door onze opleiders. We hopen dat elke aios deze mogelijkheid van LOGO voelt en gebruikt om zijn/haar ambitie, naast de ambitie om een goede gynaecoloog te worden, vorm te geven en na te jagen. Daarnaast gunnen we alle aiossen dat deze ambitie samenvalt met gunstige privé- en omgevingsfactoren.

Terugblik op het symposium Netwerkzorg Hoofd, Hart & Handen (en de Faexosaurus)

Dominique Bos gynaecoloog, Alrijne Ziekenhuis

Malou Schreurs gynaecoloog, ETZ Tilburg

Het was een succes, het symposium Netwerkzorg op 5 juni in Villa Heidebad. Er is veel inspiratie opgedaan en deze willen we de lezers van het NTOG uiteraard niet onthouden.

Er werd gestart met samen het besef te creëren om te initiatieven uit te voeren met 'Hoofd, Hart en Handen'. Hoe goed je plannen ook zijn, als je één van de drie H's mist kom je niet vooruit. De 'Hart en Handen'-gynaecoloog is met name *reckless enthousiast* (waarschijnlijk een herkenbaar type). Als je de 'Handen' mist leidt dit tot een *strategy without legs*. Ten slotte is passie nodig want 'Hoofd en Handen' alleen vormen *disjointed action*. Kortom, aan de slag om als kernteam Netwerkzorg Hoofd, Hart én Handen te integreren en stappen te zetten.

Er waren drie inspirerende sprekers. Internist-infectioloog Jooop Arends vertelde over de ontwikkeling van zijn Happi App. Deze app creëert een zorgnetwerk rondom de chronische patiënt voor alle dagen per jaar dat de dokter niet gezien wordt en er alleen voor staat. Mooi initiatief, maar deze ging pas groeien toen de zorgverlener er zelf ook voordeel in zag. Illustratief dat voor succes een innovatie alle partijen wat moet bieden. Een medicatiebesteltool was een goede zet. Ook de toevoeging van spelelementen door Games for Health was een hit. Hierna nam het engagement van patiënten met de app toe.



Hans Mekenkamp, partner/oprichter van MedicalPHIT, een consultancy die de zorg wil optimaliseren door het smart inzetten van IT, liet zien dat de zorg achter loopt op het gebied van IT-innovatie en netwerken hierdoor vaak stroef lopen. Een recent project is Faexit om de fax uit het ziekenhuis te krijgen. In het MUMC kwamen ze zelfs nog drieduizend Faexosaurusjes tegen. Mekenkamp vervolgde met de uitleg van het Nictiz 5-lagen model, de basis van interoperabiliteit. Deze bevat organisatiebeleid, zorgproces, informatie, applicatie en IT-infrastructuur. Een interoperabiliteitsproject kan pas slagen als op alle vijf de niveaus afspraken zijn gemaakt. Parallel daaraan loopt ook nog wet- en regelgeving en informatiebeveiliging. Gelukkig is in Den Haag sinds de gefaalde EPD-wet van 2011 niet stilgezet en zijn er al veel stappen gezet. Recent heeft het ministerie van VWS de 'Visie op het Gezondheidsinformatiestelsel' gepresenteerd om verder richting te geven aan passende hybridezorg. Dit heeft enige urgentie, want volgens de IZA moet in 2030 70% van de zorg hybride ingericht zijn. Ook moet de zorg evolueren van een model van gegevensuitwisseling naar een model van databeschikbaarheid (real time). Hij sloot af met het advies om als beroepsgroep voldoende te begrijpen wat er nodig is voor hybride gynaecologische zorg en te bedenken welke IT-thema's wij belangrijk vinden. Is het tijd voor een 'Chief Gynaecology Information Officer'?

De laatste spreker Tijs Heunks, adviseur bij CommonEye, is gespecialiseerd in samenwerken, netwerken en leiderschap in de zorg. Hij bracht ons terug naar de basis van samenwerken in een netwerk. Het verschil tussen samenwerking als een alliantie of als netwerk werd uitgelegd. Een netwerk is fluide en daarin dien je de energie te volgen

met open grenzen. Als er geen energie vrijkomt, kan je beter afscheid van nemen van je plan. Juist het experimentele karakter is een belangrijk functie van de netwerksamenwerking. Als team is het van belang om verschillende eigenschappen in je groep te hebben om vooruit te komen: namelijk de strateeg, de verkenner, de ontwikkelaar en de procesmanager.

Verzadigd met inspiratie volgde een *walking lunch* op de Veluwe om er na ons op te splitsen in missiegroepen. Missiegroep **Inventarisatie Netwerkzorg** presenteert in deze NTOG een vragelijst om successen én lessons learned op het gebied van Netwerkzorg te inventariseren (zowel gynaecologisch als daarbuiten).

Missiegroep **Patiëntenparticipatie** in netwerkzorg inventariseert wat voor patiënten belangrijk is ten aanzien van netwerkzorg, en gaat hiervoor in gesprek met verschillende patiëntengroepen en verenigingen.

Missiegroep **Preventie Netwerk** ambieert meer bewustwording van de urgentie van preventie en leefstijl in de opzet van een netwerkzorgstelsel. Wellicht door middel van een verplichte cursus in de opleiding, maar ook makkelijker toegang tot betaalbare preventie-opties. De NVOG4Lifestyle commissie wordt benaderd voor samenwerking.

Missiegroep **ZBC's als volwaardig onderdeel van de gynaecologische zorg** richt zich op een duidelijk overzicht van de ZBC's per regio, waarna middels Meet & Greets de integratie tussen ziekenhuis, ZBC en opleiding wordt gestimuleerd.

Kortom, na de inspirerende lezingen en de succesvolle missievergaderingen zit dat met onze Hoofden, Harten en Handen wel goed. Op naar de tweede helft van het jaar met onze resultaten en een presentatie op het Gynaecongres in het vooruitzicht!

Een doos vol herinneringen

drs. Nicole Alers *gynaecoloog, Bernhoven*

dr. Maartje Cissen *differentiant urogynaecologie, MMC*

Hoe betrek je je jonge gezin wanneer je zwangerschap niet goed verloopt en het kindje overlijdt? KNO-arts Marlien Crooijmans kwam helaas voor dit vraagstuk te staan. Bij het SEO werd bij haar ongeboren kind een letale afwijking gezien en Marlien koos voor een zwangerschapsafbreking. Zij zocht tevergeefs naar prentenboeken over het verlies van een baby om haar kinderen in het proces te betrekken en begeleiden. Helaas kwam zij alleen uit op boeken over het doodgaan van opa's, oma's of bijvoorbeeld vriendjes. Daarom besloot zij een prentenboek te maken. Marlien schreef en illustreerde dit boek helemaal zelf.

Een doos vol herinneringen beschrijft het verhaal van Kleine Beer die een zusje krijgt. Kleine Beer kijkt er vol enthousiasme naar uit en treft allerlei voorbereidingen voor de komst van zijn zusje. Tijdens de voorbereidingen hoort hij dat baby Bel is doodgegaan. Iedereen is verdrietig en het is al spoedig tijd om afscheid te nemen. Kleine Beer wil graag herinneringen aan zijn babyzusje bewaren, maar hoe verzamel je herinneringen aan iemand die niet oud is geworden? Gelukkig



komt Kleine Beer na een bezoek aan oma op een goed idee. Het boek legt moeilijke onderwerpen eenvoudig uit en het verhaal sluit naadloos aan bij de belevingswereld van peuters en kleuters. De afbeeldingen zijn lieflijk en vertellen hetzelfde als de geschreven tekst. De verhaallijn leidt de jonge lezers door de emoties die gepaard gaan met een zwangerschap die niet goed gaat: initieel de gezamen-

lijke blijde verwachting, vervolgens het verdriet en het afscheid nemen. Er wordt stapsgewijs uitgelegd wat het betekent om dood te gaan en hoe je met dat verdriet kunt omgaan. Er wordt uitgelegd wat een herinnering is en hoe je die kunt maken, ook als je maar weinig tijd hebt om herinneringen te maken. Een verdrietig thema maar één die het boek op een positieve manier afsluit.

Dit boek is absoluut een aanrader voor ouders die te maken krijgen met het verlies van een ongeboren of pasgeboren kind. Het boek wordt geadviseerd voor kinderen vanaf 5 jaar, maar kan al op jongere leeftijd worden gebruikt. Uiteraard hebben wij het boek gepresenteerd aan onze eigen kroost (3, 4 en 5 jaar) met de meest positieve review die een kleuter kan geven: nog een keer!

Een doos vol herinneringen

Marlien Crooijmans

Prijs € 17,95

ISBN 9789044849998

Uitgeverij Clavis

Is het B1?

Meer dan twee miljoen Nederlanders hebben moeite met lezen. Er zijn zes taalniveaus: A1 (laagste) tot en met C2 (hoogste). Taalniveau B1 bestaat uit gemakkelijke woorden die veel voorkomen in de Nederlandse taal. Informatie voor patiënten zou moeten aansluiten op taalniveau B1. Hoe doen wij het in de spreekkamer, is ons taalgebruik B1? In deze rubriek bespreken wij iedere maand een veelgebruikt woord of veelgebruikte zin, met als vraag: Is het B1?

Scan

Is dit B1? Ja! Het woord 'scan' is B1. Er zijn verschillende soorten scans. De afkortingen 'MRI' en 'CT' zijn niet geschikt voor taalniveau B1. Er is echter geen alternatief voor deze afkortingen. U kunt er voor kiezen om alleen 'scan' te gebruiken in geschreven tekst, en mondeling toe te lichten of het een MRI of een CT-scan is. U kunt de patiënt ook verwijzen naar de uitleg op www.thuisarts.nl. Daar staat informatie over CT, MRI, röntgenonderzoek en echo.

Bronnen: www.ishetb1.nl

Correspondentieadres: al.rienveld@amsterdamumc.nl

Vanuit de Koepel Wetenschap
dr. R.J.T. van Golde



ntog
thema katern
**Stamceltechnologie en
organoïden**

Toepassingen van stamceltechnologie en organoïden in de obstetrie en gynaecologie

vanuit de Koepel Wetenschap

prof.dr. J.A.F. Huirne Amsterdam UMC

dr. W.J.K. Hehenkamp Amsterdam UMC

dr. S. Schoenmaker Erasmus MC

dr. R. J.T. van Golde MUMC+

Bij de afgelopen wetenschapsdag van de NVOG was er aandacht voor de uiteenlopende toepassingen van stamceltechnologie en organoïden in de obstetrie en gynaecologie. Deze technieken kennen vele toepassingen in de geneeskunde. Zo wordt stamceltechnologie al klinisch toegepast voor de behandeling van bot- en kraakbeenaandoeningen.

Stamceltechnologie en organoïden bieden ook veel mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Daarmee kan er buiten het lichaam en zonder proefdieren onderzoek worden gedaan naar de ontstaanswijze van ziekte en mogelijke behandelingswijzen. Er worden modellen ontwikkeld die bijvoorbeeld embryo-implantatie te bestuderen. Een andere toepassing is individualisering van de behandeling van ovariumcarcinomen.

Organoïden zijn driedimensionale modelorgaantjes die worden gekweekt uit stamcellen of voorlopercellen. Ondanks hun geringe omvang zijn organoïden zelfregulerend en vertonen ze structuren en functies gelijk aan het oorspronkelijke orgaan. Dat maakt ze tot waardevolle en representatieve onderzoeksmodellen. Er zijn zeker nog de nodige technische uitdagingen om deze organoïden geheel hetzelfde te laten functioneren als het oorspronkelijk orgaan. Ook het toegankelijk maken van de vaak circulair ontwikkelde organoïden vormen nog een technische uitdaging. Inmiddels zijn er van vele organen ook van uterus, tubae, ovaria en vagina organoïden beschikbaar. Dit geldt ook voor bijvoorbeeld artificiële embryo's zoals de blastoïden. Deze blastoïden zijn qua morfologische structuur, cellulaire samenstelling en genexpressieprofielen gelijk aan dat van een natuurlijke blastocyst. Ze zijn echter nog niet in staat om zich verder te ontwikkelen tot een foetus. Het is belangrijk naast de mogelijke toepassingen ook eventueel ongewenste toepassingen te onderzoeken. Een tijdige ethische reflectie is dan ook gewenst om ruimte te bieden voor zinvolle ontwikkelingen en ongewenst gebruik te reguleren.

Weefselreacties en tissue-engineering zijn belangrijk om het ontstaan van, de gevoeligheid voor en de behandeling van verzakkingen en uteriene afwijkingen te onderzoeken evenals de primaire preventie hiervan. Research naar nieuwe veilige en effectieve synthetische en lichaamseigen materialen ter voorkoming van complicaties en recidieven na chirurgische behandeling van met name verzakkingen en uteriene afwijkingen (zoals sectio caesarea, myoomenucleatie) is nodig.

In dit katern leest u een drietal verschillende toepassingen van stamceltechnologie en organoïden. Vanuit de Koepel Wetenschap willen we de komende jaren graag meer aandacht geven aan pre-klinisch onderzoek. In de nieuwe kennisagenda zal hier aandacht aan worden besteed. Op deze wijze hopen we dat deze innovaties leiden tot verbetering van de zorg voor de vrouw.

Implantatie op een chip

Met stamcellen en microtechnologie de humane embryo-implantatie verkennen

A. Ak MERLN, Universiteit Maastricht

D. Luijkx MERLN, Universiteit Maastricht

D.J. Carvalho MERLN, Universiteit Maastricht

B. Delvoux Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, GROW, Universiteit Maastricht

L. Hosty MERLN, Universiteit Maastricht

dr.ir. M.J.W.M. Voncken Genetica en Celbiologie, GROW, Universiteit Maastricht

dr. A. Romano Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, GROW, Universiteit Maastricht

dr. S. Giselbrecht MERLN, Universiteit Maastricht

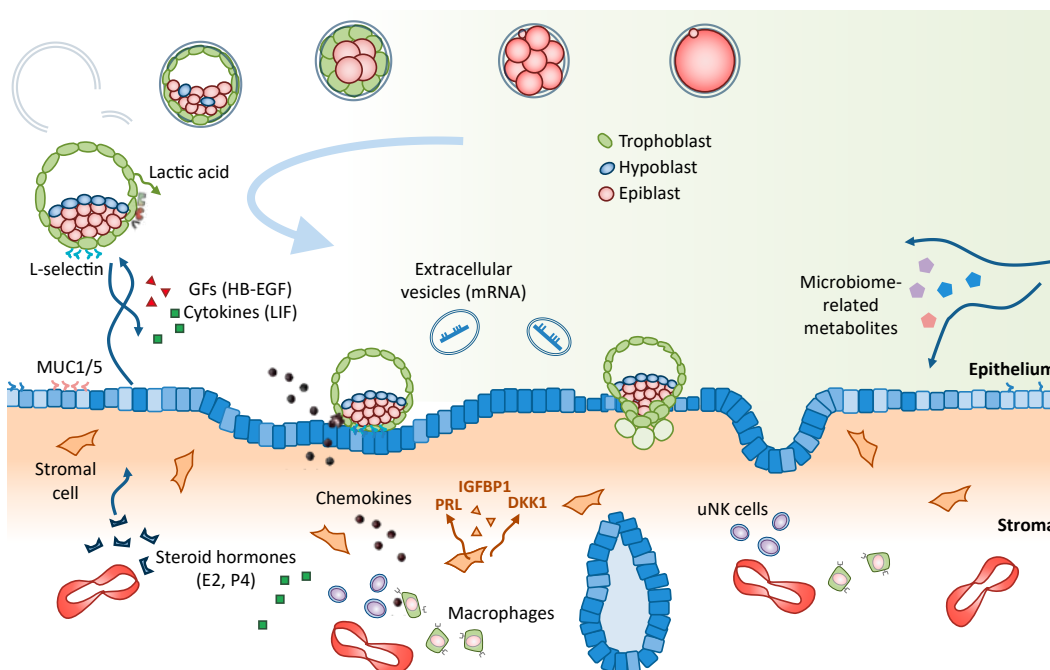
dr. R.J.T. van Golde Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, MUMC+

dr.ir. E.J. Vrij MERLN, Universiteit Maastricht, Afdeling Obstetrie en Gynaecologie, MUMC+

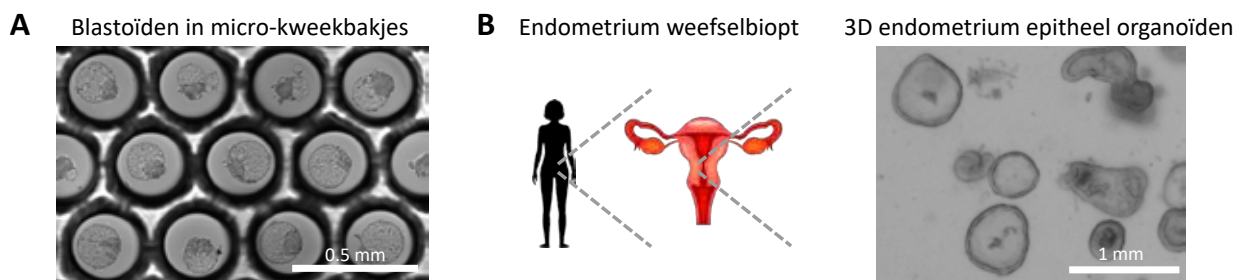
Introductie

Herhaald implantatiefalen van het embryo (repeated implantation failure, RIF) is een complexe aandoening, gedefinieerd door het aanhoudend onvermogen van een vrouw om een klinische zwangerschap te bereiken, ondanks de terugplaatsing van kwalitatief hoogwaardige embryo's. RIF wordt gediagnosticeerd binnen het kader van *assisted reproductive technology* (ART)-behandelingen¹ en ontstaat waarschijnlijk door verstoringen in het ontvankelijk worden van het endometrium, de interactie tussen het endometrium en het vroege embryo, of het embryo. Implantatie van het embryo wordt gereguleerd door complexe moleculaire signalering (figuur 1), waarbij een verstoring kan leiden tot RIF. Diverse factoren dragen mogelijk bij aan het ontstaan van RIF, zoals een verstoring van de ute-

riene immuuncellen, een genetisch polymorfisme, een onjuiste samenstelling van het vaginale/uteriene microbioom of hormoon ontregelende stoffen.² Een bijkomende hypothese is dat bij sommige patiënten met RIF, het endometrium mogelijk niet op het juiste moment ontvankelijk wordt.³ Ondanks het identificeren van deze potentiële relaties, blijft de exacte oorzaak van RIF meestal onbekend. Dit vormt een aanzienlijke belemmering voor zowel het stellen van de diagnose als de therapeutische interventie. Dit is voornamelijk te wijten aan ons beperkte begrip van de humane implantatie en de eerste weken van de embryonale ontwikkeling als gevolg van technische en ethische restricties die verbonden zijn met humaan *in vivo* onderzoek. Om de oorzaken van RIF beter te kunnen begrijpen en op termijn nieuwe therapieën te kunnen ontwik-



Figuur 1. Een verzameling van signaalfactoren is betrokken bij de dialoog tussen het embryo en het endometrium tijdens de implantatie (dat wil zeggen de appositie, adhesie en het begin van de invasie in het stromaweefsel)



Figuur 2. Innovatieve methoden om de embryo-implantatie na te bootsen. A) Een kweekplaat met daarin een raster van honderden microbakjes met in elk een blastoïd. B) Van een endometriumweefselbiopt kunnen endometriumepitheelorganoïden worden gevormd die zich eindeloos laten vermenigvuldigen.

kelen, is een beter begrip nodig van de moleculaire communicatie die plaatsvindt in het endometrium en tussen het endometrium en het embryo rond het moment van implantatie. Recente ontwikkelingen in de regeneratieve geneeskunde voor het kweken van mini-organen (organoïden), zoals die van het endometrium-epitheel^{4,5} en de ontwikkeling van stamcelgebaseerde embryomodellen, zoals blastoïden^{6,7}, bieden mogelijke perspectieven om aan deze onvervulde medische behoefte te voldoen.

Organoïden en blastoïden

Blastoïden zijn qua morfologische structuur, cellulaire samenstelling en genexpressieprofielen vrijwel gelijk aan dat van een natuurlijke blastocyst, maar zijn niet in staat om zich verder te ontwikkelen tot een foetus.^{6,7}

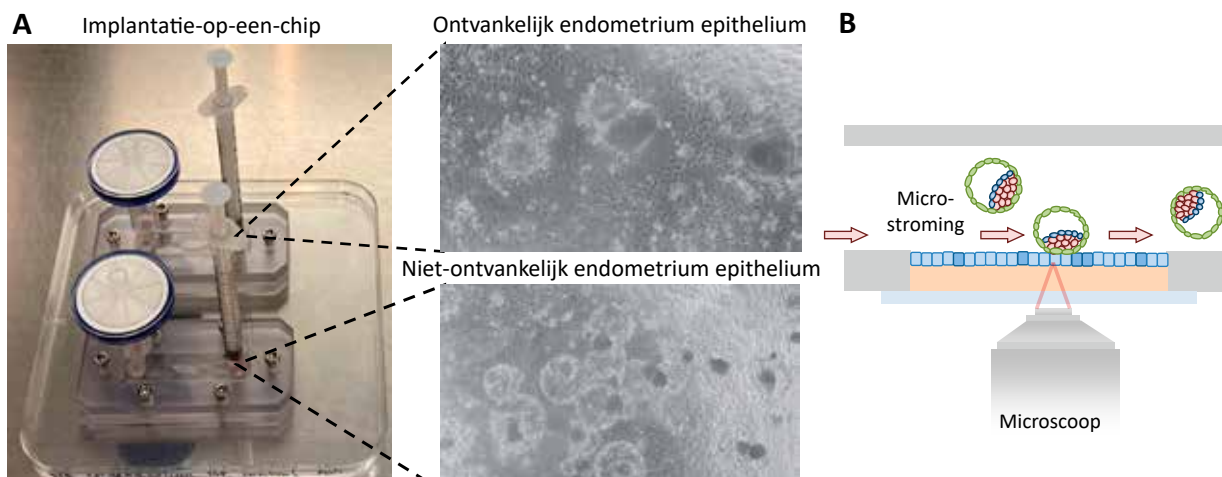
Het bronmateriaal om blastoïden te vormen zijn de pluripotente stamcellen, welke het vermogen hebben om ieder celtype van het menselijke lichaam te worden. Deze pluripotente stamcellen worden in micro-kweekbakjes gezaaid - elk microbakje 0,3 millimeter in diameter bevat ongeveer honderd cellen - waarna ze samenklonteren en onder invloed van moleculaire factoren een blastocyst-achtige structuren vormen inclusief een epiblast (de pluripotente voorlopercellen van de foetus), een hypoblast (dat zich ontwikkelt tot de dooierzak) en een buitenste laag van trofocoderm epitheel (figuur 2A). Het handige aan dit systeem is dat er in principe een ongelimiteerd aantal van deze blastoïden kan worden gevormd vanuit een enkele pluripotente stamcel en experimenten op grote schaal mogelijk maakt. Hiermee bieden ze een toegankelijk, ethisch verantwoord en efficiënt hulpmiddel voor het bestuderen van de vroege embryonale ontwikkeling en het complexe proces van implantatie en gerelateerde stoornissen.

Organoïden zijn driedimensionale structuren die de functionaliteit van het orgaan nabootsen waaruit ze zijn afgeleid, zoals het endometriumepitheel. In het kweeklab kunnen endometriumepitheelorganoïden worden gegenereerd uit biopten van het endometriumweefsel van patiënten. Het kweekmedium met een specifieke combinatie van groeifactoren en signaal-moleculen stimuleert de ophoudelijke vorming en groei van deze Organoïden (figuur 2B).^{4,5} Hierbij blijven de kenmerken van het endometriumepithelium behouden, zoals de secretoire respons op hormonen, en daarmee het ontvankelijk worden voor de aanhechting van embryo's.⁷ Binnen een samenwerking van het Maastrichts Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+) en het MERLN (Institute for Technology-Inspired

Regenerative Medicine) van Maastricht Universiteit wordt voor verder en therapeutische ontwikkeling een biobank aangelegd met organoïden van gezonde vruchtbare patiënten en van patiënten gediagnosticeerd met RIF en herhaalde miskramen.

Implantatie op een chip

Om blastoïden op een toegankelijke manier in contact te brengen met het endometriumepitheel moeten de endometriumorganoïden eerst 'opengeklapt' en als een monolaag worden gekweekt. Zo'n monolaag wordt vervolgens in een zogenaamde 'microfluidische chip' gekweekt.⁸ Dat is eigenlijk een kleine kweekruimte met vooraf gedefinieerde materialen, geometrieën en aansluitingen voor kleine (micro)-vloeistofstroompjes. Deze zijn zo gekozen dat de cellen er goed in groeien, we de cellen goed kunnen bestuderen met behulp van lichtmicroscopie en dat vloeistofstroompjes op een gecontroleerde manier te sturen zijn. Onder invloed van de hormonen estradiol en progesteron, in combinatie met signaal-moleculen die de functie van het endometriumstroma deels vervangen, wordt het endometriumepitheel geïnduceerd tot een ontvankelijk toestand. Dit is aan te tonen aan de upregulatie van genen zoals PAEP (coderend voor glycodeelin) en SPP1 (code-rend voor osteopontin). Door het toevoegen van stoffen of het geven van bepaalde stimuli (bijvoorbeeld verandering van zuurtegraad) kan nu het effect op de ontvankelijkheid worden gemeten. Bijvoorbeeld de juiste balans van cytokinen heeft een gemeten invloed op de genen gerelateerd aan een ontvankelijkheidstoestand van het endometriumepitheel. Om nu te verifiëren of dit ook daadwerkelijk de adhesie van blastocyst-trofocoderm beïnvloedt, wanneer er een complexe uitwisseling is van signalen tussen het embryo en het endometrium, wordt een functionele test gedaan met blastoïden. Door middel van een microfluidische stroom worden enkele honderden blastoïden per kweekkamer van een chip gebracht, waarna ze 48 uur de tijd krijgen om aan te hechten (figuur 3A). Hierna worden de blastoïden blootgesteld aan gecontroleerde microfluidische stroompjes met oplopende snelheden en wordt met behulp van hoge resolutie microscopie het aantal blastoïden geteld dat losweeft of juist vast blijft zitten (figuur 3B). Doordat het aantal blastoïden zo hoog is, kunnen zelfs kleine verschillen in ontvankelijkheid opgemerkt worden. Naast dat dit onderzoek een nieuwe manier biedt om de complexe dynamiek van de vroege embryo-implantatie te onderzoeken, beantwoordt het ook twee belangrijke vragen. Ten eerste of met een gen-expressieprofiel de functionele ontvan-



Figuur 3. Implantatie op een chip. A) De chips met daarin blastoïden op monolagen van endometriumepitheelweefsel niet/wel geïnduceerd met hormonen tot een ontvankelijke toestand (48 uur co-kweek). B) Concept visualisatie van het uitlezen door middel van microscopie van het aantal aangehechte blastoïden op het endometriumepitheel.

kelijkheidstoestand voorspeld kan worden. En ten tweede of de functionele ontvankelijkheid daadwerkelijk kan worden gemanipuleerd met stoffjes en stimuli waarvan al een vermoeden bestond, en dat van nieuwe kandidaten.

Conclusie

Dit onderzoeksproject brengt een nieuwe interdisciplinaire benadering voor het onderzoeken van de eerste interacties tussen het endometrium en het embryo. Door de combinatie van organoïden van endometrium van diverse patiëntengroepen en blastoïden met microfluidische chips willen we de complexe biologische processen ontrafelen die ten grondslag liggen aan de succesansen van embryo implantatie. Hierdoor ontstaan er mogelijke nieuwe aanknopingspunten voor diagnostiek en therapie.

Referenties

1. Simon, A. and N. Laufer, Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*, 2012. 97(5): p. 1039-43.
2. Bashiri, A., K.I. Halper, and R. Orvieto, Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16(1): p. 121.
3. Berkhout, R.P., et al., Premature expression of the decidualization marker prolactin is associated with repeated implantation failure. *Gynecol Endocrinol*, 2020. 36(4): p. 360-364.
4. Turco, M.Y., et al., Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. *Nat Cell Biol*, 2017. 19(5): p. 568-577.
5. Boretto, M., et al., Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability. *Development*, 2017. 144(10): p. 1775-1786.
6. Yanagida, A., et al., Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell Stem Cell*, 2021. 28(6): p. 1016-1022.e4.
7. Kagawa, H., et al., Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*, 2022. 601(7894): p. 600-605.
8. Carvalho, D.J., et al., Thyroid-on-a-Chip: An Organoid Platform for In Vitro Assessment of Endocrine Disruption. *Adv Healthc Mater*, 2023. 12(8): p. e2201555.

Tissue engineering voor bekkenbodemaandoeningen: biomaterialen, cel- en in vivo studies

dr. Z. Guler *afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Amsterdam UMC*

prof.dr. J.P. Roovers *Amsterdam Voortplanting en Ontwikkeling, Amsterdam UMC*

Vaginale verzakking is het gevolg van degradatie van de extracellulaire matrix die leidt tot een bindweefsel-aandoening. Chirurgie met permanente implantaten van polypropyleen kunnen complicaties veroorzaken. Tissue engineering kan een veelbelovend alternatief bieden door nieuwe biomaterialen en therapieën te ontwikkelen. Dit overzicht vat onze recente preklinische studies samen over volledig resorbeerbare implantaten door gebruik maken van tissue engineering. We onderzoeken ook het potentieel van organoïden om de huidige in vitro modellen te verbeteren.

Vaginale verzakking (POP) is een bindweefsel-aandoening die ervoor zorgt dat een of meerdere bekkenorganen in de vagina zakken. POP kan leiden tot problemen met mictie, defaecatie en seksueel functioneren. Het is een multifactoriële aandoening die wordt veroorzaakt door het verlies van weefselsterkte en verminderde kwaliteit van de extracellulaire matrix (ECM), welke de fibroblastactiviteit beïnvloedt. De kans om een operatie voor POP te ondergaan in het leven is ongeveer 11% en de kans op het ondergaan van een operatie vanwege recidief op POP binnen tien jaar is ongeveer 20%.¹ Hoewel reconstructieve operaties tot doel hebben de anatomische afwijkingen door POP te herstellen en de gestoorde bekkenbodempunctie te normaliseren, heeft het gebruik van lichaamseigen weefsel voor de eerste operatie een relatief hoog risico op recidief. Het is bekend dat één op de drie tot vier vrouwen die geopereerd wordt vanwege POP, al eerder is geopereerd. Polypropyleen implantaten kunnen mechanische ondersteuning bieden, maar worden in verband gebracht met klinische complicaties op langere termijn, waaronder exposure en erosie, maar ook ontsteking in het kleine bekken, pijn en fibrose.

Een Europees rapport (SCENIHR) heeft aanbevolen om alternatieven voor POP te identificeren, met de nadruk op biologisch afbreekbare biomaterialen om het risico op complicaties op de lange termijn te verminderen.² Bovendien hebben recente studies aangetoond dat de primaire oorzaak van complicaties wordt toegeschreven aan het permanente karakter van het implantaat, slechte weefselintegratie en langdurige ontsteking.³⁻⁵ Biocompatibiliteit, poriegrootte, textuureigenschappen en resorptie van implantaten beïnvloeden de immuun- en gastheerrespons en dus de resultaten van POP-chirurgie. Hoewel er geen optimale biomateriaal of behandelingsstrategie voor POP bestaat, kan het beïnvloeden van de afweerreactie tegen een biomateriaal een veelbelovende benadering worden de operatieve behandeling van POP.

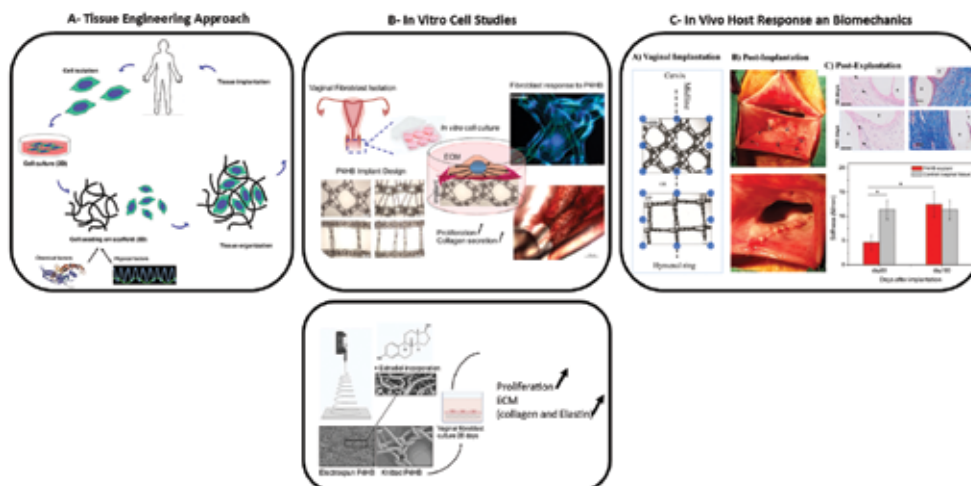
Tissue engineering

Tissue engineering heeft tot doel functionele weefsels te

creëren door beschadigde of zieke weefsels te vervangen of te repareren. Het proces omvat het gebruik van i-scaffolds-scaffold, ii-cellen en iii-signaal-moleculen alleen of in combinatie om een driedimensionaal construct te creëren dat de structuur en functie van het oorspronkelijke weefsel nabootst (figuur 1A). Scaffolds kunnen worden ontworpen om te voldoen aan de structurele en mechanische behoeften van het beoogde weefsel. In het geval van POP-behandeling moeten scaffolds of implantaten compatibele mechanische eigenschappen hebben met het vaginale weefsel, aangezien overmatige stijfheid van het implantaat klinische complicaties kan veroorzaken, zoals vaginale exposure.^{2,6} Implantaten met grotere poriegroottes en een hogere porositeit induceren een gunstigere gastheerrespons, en hebben een lager risico op complicaties zoals exposure of infectie.^{7,8} De prestaties van de scaffold kunnen verder worden verbeterd door hun biofunctionalisatie met externe factoren (bioactieve signalen). Bioactieve signalen kunnen chemisch zijn, zoals groeifactoren, of fysiek, zoals elektrische stimulatie of mechanische belasting, om celfuncties zoals adhesie, proliferatie en differentiatie te stimuleren. Tissue engineering-strategieën om POP te behandelen bestaan uit het design van een implantaat dat het bepalen van structurele eigenschappen (porie, vezelgrootte), de mechanische eigenschappen en hun modificaties omvat, en het onderzoeken van de implantaatcelinteracties in vitro omstandigheden en verdere preklinische evaluatie van de gastheerrespons en biomechanica van de implantaten in vivo met behulp van een geschikt diermodel. Onze researchgroep heeft verschillende in vivo modellen gebruikt om de prestaties van verschillende biomaterialen voor bekkenbodemaandoeningen (zoals stress incontinentie, POP en fistels) te evalueren. We gebruiken bijvoorbeeld het subcutane muis- of rattenmodel of het abdominaal konijnenmodel voor de selectie van de optimale combinatie van scaffold en bioactieve verbindingen dat resulteert in een hogere weefselregeneratie en genezingsrespons. Vervolgens wordt de geselecteerde combinatie doorgevoerd naar een POP-model in een schaaap, dat grote translationele waarde heeft.

Pre-klinisch onderzoek

Om implantaatgerelateerde morbiditeit bij verzakking te verminderen, hebben we een vertraagd resorbeerbaar materiaal bestudeerd: poly-4-hydroxybutyraat (P4HB). P4HB heeft een hoge mechanische sterkte en wordt in vivo goed verdragen omdat het geen zure omgeving creëert wanneer het wordt afgebroken en het heeft een langzame resorptiesnelheid die in vivo tot 18 maanden kan duren. Het heeft ook FDA-goedkeuring voor klinisch gebruik sinds 2007.^{2,9} We hebben meerdere



Figuur 1. Tissue engineering (A) van implantaatontwikkeling voor POP-chirurgie. Interacties tussen implantaten en cellen worden bestudeerd in in vitro experimenten (B) en de optimale prestatie van het implantaat in termen van gastheerrespons en biomechanica wordt geëvalueerd in in vivo condities (C).

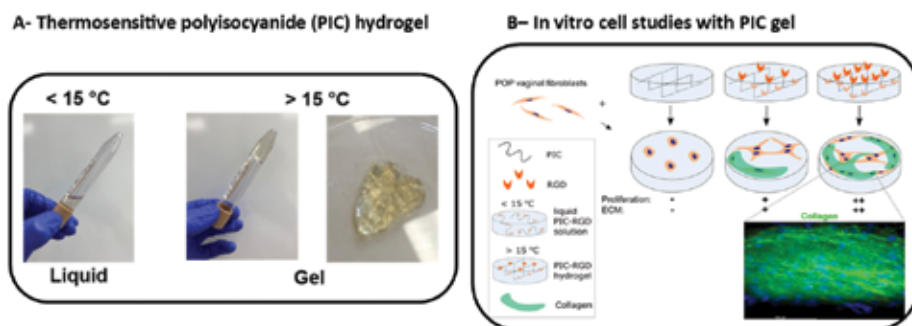
P4HB-constructen ontworpen en het effect van de verschillende constructen op het gedrag van vaginale fibroblasten geëvalueerd. Daarnaast hebben we de celrespons op P4HB-constructen vergeleken met de respons op de permanente PP-implantaten.² Fibroblasten zijn het belangrijkste celtype van de vaginale wand en hun reactie op een implantaat kan een aanwijzing zijn voor de reactie van de gastheer op een implantaat na vaginale inplanting, aangezien ze een sleutelrol spelen bij wondgenezing door extracellulaire matrix (ECM) te produceren en te differentiëren tot myofibroblasten.¹ We ontdekten dat P4HB-scaffolds resulteren in betere adhaesie, proliferatie en collageendepositie van fibroblasten dan PP-implantaten. Daarnaast hebben we geëvalueerd of het type P4HB-construct het celgedrag beïnvloedt, en we hebben het optimale ontwerp geïdentificeerd dat de hoogste celproliferatie en collageenafzetting veroorzaakt (figuur 1B).

De geselecteerde scaffold werd verder geëvalueerd in in vivo studies waarbij we de gastheerrespons en biomechanica van de P4HB-scaffold evalueerden na vaginale implantatie bij schapen.¹⁰ P4HB-scaffolds werden geïmplant in de achterwand van de vagina en werden geëxplanteerd na twee en zes maanden na implantatie. We hebben geen implantaatgerelateerde complicaties waargenomen bij vaginaal onderzoek van de schapen. P4HB-scaffolds vertoonden een matige gastheerrespons en betere weefselregeneratie. Vanwege de geleidelijke en langzame afbraak van P4HB bood het een goede mechanische ondersteuning aan vaginaal weefsel en resulteerde het op korte termijn in een geleidelijke druktransmissie van de P4HB-scaffold naar het vaginale weefsel (figuur 1C).

Verdere verbetering prestaties P4HB

Omdat P4HB een veelbelovend alternatief bleek te zijn voor de permanente PP-implantaten, wilden we de prestaties van de P4HB verder verbeteren. Daarom hebben we een ECM gemaakt die de P4HB-scaffold nabootst door gebruik te maken van elektrospinning om de cel/weefselinteractie met de scaffold te verbeteren.¹¹ Aangezien de POP-patiënten postmenopauzale vrouwen zijn met lage oestrogenspiegels en lage oestrogenspiegels bij vrouwen resulteren in vertraagd

wondherstel als gevolg van verstoorde wondgenezing. Daarom hebben we oestradiol in de electrogesponnen P4HB-scaffolds opgenomen om de wondgenezing ter plaatse van de POP-operatie te verbeteren. Oestrogeen speelt een belangrijke rol bij wondgenezing door het activeren van het collageenmetabolisme in fibroblasten en het reguleren van ontstekingsreacties. We verkregen effectieve opname van E2 in toenemende concentratie en stabiele en verlengde afgifte van de P4HB-scaffolds tot vier weken. We ontdekten dat electrogesponnen scaffolds de celproliferatie en matrixafzetting van de fibroblasten verhoogden in vergelijking met gewoven P4HB-constructen. Het toevoegen van E2 aan de scaffold veroorzaakte echter geen statistisch significante verbetering van het gedrag van de fibroblasten (figuur 1C). We hebben inmiddels ook in schapen de gastheerrespons op vaginaal geïmplanteerde P4HB- en E2-gemodificeerde P4HB-scaffolds geëvalueerd (manuscript in voorbereiding). Inmiddels hebben we ook een thermo-sensitieve hydrogel (Polyisocyanide-PIC) gemodificeerd met celadhesiepeptide (RGD) bestudeerd om het potentieel ervan als aanvulling op NTR te evalueren.¹² De regeneratieve respons van fibroblasten verkregen uit de vagina van een patiënt met POP, werd gemodificeerd door de kenmerken van de PIC-gel aan te passen. We ontdekten dat toenemende RGD-dichtheid in de PIC de productie van extracellulaire matrix (ECM) stimuleerde. De stijfheid en krimp van de PIC-gel hadden waarschijnlijk invloed op de collageen depositie (figuur 2). We hebben de PIC-gel verder gebiofunctionaliseerd met van vet afgeleide stamcellen (Adipose Derived Stem Cells-ADSC's), oestradiol (E2) en basis fibroblast groeifactor (bFGF) en de PIC-gels abdominaal geïnjecteerd in konijnen om de wondgenezing en weefselregeneratie te evalueren. PIC-gels vertoonden een matige immuunrespons. De mechanische eigenschappen en collageendepositie van het met hydrogel geïnjecteerde weefsel verbeterden in vergelijking met sham (manuscript submitted). Biofunctionalisatie van de hydrogel was succesvol en PIC-gels verbeterden de fibroblastfunctie ten behoeve van in vitro en in vivo wondgenezing. Daarom menen wij dat de PIC-gel een toegevoegde waarde kan



Figuur 2. PIC-hydrogel is injecteerbaar vanwege zijn warmtegevoeligheid (vloeistof $<15^{\circ}\text{C}$ en gel $>15^{\circ}\text{C}$) (A) en verhoogt in vitro de collageendepositie en proliferatie van fibroblasten wanneer gemodificeerd met RGD-peptide (B).

hebben bij het operatief herstel van een vaginale verzakking. Er zijn echter preklinische langetermijnstudies nodig voor zowel ES P4HB als PIC-hydrogel.

Verder onderzoek noodzakelijk

Hoewel onze studies aantonen dat de huidige tissue engineering-strategie een grote hoeveelheid informatie verschaft over de ontwikkeling van nieuwe implantaten en voorspelling van hun prestaties voor POP-herstel, is er nog veel ruimte voor verbetering. Verder onderzoek naar het vinden van een optimale behandeling van POP blijft dan ook noodzakelijk. In die zin moeten andere vertraagd oplosbare polymeren worden geïdentificeerd en in pre-klinisch onderzoek geëvalueerd worden. De pathofysiologie van POP is nog steeds niet volledig verklaard, evenals de moleculaire mechanismen van de respons op vreemd lichaam en hoe bioactieve signalen dit beïnvloeden. Het type groeifactoren en hun concentraties, timing en duur van de afgifte van de bioactieve signalen worden niet volledig begrepen. Bovendien is het huidige onderzoek afhankelijk van dierstudies. De onderzoeks- en tissue engineering-strategie kan baat hebben bij verbeterde en beter vertaalkbare in vitro modellen die rekening kunnen houden met het effect van verschillende celtypen in het weefsel, immuuncellen en biomechanica.

Organoïden kunnen een aantal uitdagingen aangaan en zorgen voor meer vertaalkbare in vitro modellen. Organoïden zijn driedimensionale structuren die worden gekweekt uit stamcellen en zijn ontworpen om de structuur en functie van organen in het lichaam na te bootsen. Organoïden van het voortplantingsstelsel zoals de baarmoederhals, het endometrium en de eierstokken zijn beschikbaar.¹³ Een recent protocol presenteert de ontwikkeling van 'vaginale organoïde' van de muis door gebruik te maken van enkele epitheelcellen, maar deze organoïde recapituleert alleen de functionele en structurele kenmerken van vaginaal epitheel.¹⁴ Hoewel deze organoïde kan worden gebruikt bij verschillende gynaecologische aandoeningen, zoals het urogenitaal syndroom van de menopauze, dient het niet als een goed model voor onderzoek naar verzakkingen, aangezien het geen fibroblasten omvat. Daarom zou het toekomstige onderzoek zich moeten concentreren op het creëren van een vaginale organoïde met fibroblasten, zodat het mogelijk wordt om het ECM-metabolisme, de interacties tussen vaginale cellen en implantaten, wondgenezing en weefselregeneratie te onderzoeken in een complexer systeem dan de huidige beschikbare

in vitro modellen. Hoewel organoïden niet zo complex zijn als in vivo omstandigheden vanwege het ontbreken van vasculatuur, immuunrespons, etcetera, zou een vaginale organoïde met fibroblasten het bestuderen van het effect van mechanische stress of groeifactoren op de regeneratie van het vaginale steunweefsel mogelijk maken.

Referenties

- Guler, Z. and J.P. Roovers, Role of Fibroblasts and Myofibroblasts on the Pathogenesis and Treatment of Pelvic Organ Prolapse. *Biomolecules*, 2022. 12(1): p. 94.
- Diedrich, C.M., et al., Fully absorbable poly-4-hydroxybutyrate implants exhibit more favorable cell-matrix interactions than polypropylene. *Materials Science and Engineering: C*, 2020: p. 111702.
- Darzi, S., et al., Tissue response to collagen containing polypropylene meshes in an ovine vaginal repair model. *Acta biomaterialia*, 2016. 39: p. 114-123.
- Ge, L., et al., Integration of nondegradable polystyrene and degradable gelatin in a core-sheath nanofibrous patch for pelvic reconstruction. *International journal of nanomedicine*, 2015. 10: p. 3193.
- Paul, K., et al., 3D bioprinted endometrial stem cells on melt electrospun poly- ϵ -caprolactone mesh for pelvic floor application promote anti-inflammatory responses in mice. *Acta biomaterialia*, 2019. 97: p. 162-176.
- Feola, A., et al., Host reaction to vaginally inserted collagen containing polypropylene implants in sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015. 212(4): p. 474.e1-474.e8.
- Liang, R., et al., Exploring the basic science of prolapse meshes. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 2016. 28(5): p. 413.
- Verhorstert, K.W., et al., In vitro bacterial adhesion and biofilm formation on fully absorbable poly-4-hydroxybutyrate and nonabsorbable polypropylene pelvic floor implants. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020. 12(48): p. 53646-53653.
- Martin, D.P. and S.F. Williams, Medical applications of poly-4-hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial. *Biochemical engineering journal*, 2003. 16(2): p. 97-105.
- Diedrich, C.M., et al., Evaluation of the short term host response and biomechanics of an absorbable poly 4 hydroxybutyrate scaffold in a sheep model following vaginal implantation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2021.
- Verhorstert, K., et al., Absorbable Electrospun Poly-4-hydroxybutyrate Scaffolds as a Potential Solution for Pelvic Organ Prolapse Surgery. *ACS Applied Bio Materials*, 2022. 5(11): p. 5270-5280.
- Gudde, A.N., et al., Polyisocyanides as a substrate to trigger vaginal fibroblast functioning in an in vitro model for prolapse repair. *Biomaterials Advances*, 2022. 141: p. 213104.
- Heremans, R., et al., Organoids of the female reproductive tract: innovative tools to study desired to unwelcome processes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021. 9: p. 661472.
- Ali, A., S.M. Syed, and P.S. Tanwar, Protocol for in vitro establishment and long-term culture of mouse vaginal organoids. *STAR protocols*, 2020. 1(2): p. 100088.

Mini-placenta's kweken in het laboratorium

drs. O.J.M. Schäffers onderzoeker in opleiding

dr. B.B. van Rijn afdeling Verloskunde and Foetale Geneeskunde, Erasmus MC

prof.dr. J. Gribnau afdeling Ontwikkelingsbiologie, Erasmus MC

Een onderzoeksteam van het Erasmus MC is erin geslaagd om microscopische stukjes placenta op te kweken uit vlokkestestmateriaal. Deze techniek biedt een uniek model om de complexe interacties en processen in de placenta te bestuderen tijdens de zwangerschap. De onderzoekers hopen daarmee de mechanismen achter een onvoldoende groeiende baby beter te begrijpen en potentiële behandelingsstrategieën te identificeren.

Placenta-onderzoek is van groot belang voor het begrijpen van de fysiologie van de zwangerschap en het ontwikkelen van nieuwe benaderingen voor de diagnose en behandeling van placentaire aandoeningen. De humane placenta is moeilijk te onderzoeken vanwege de beperkte toegang tot menselijk placenta-weefsel, ethische beperkingen bij het verkrijgen van placenta-monsters tijdens lopende zwangerschappen en de complexiteit van de placentastructuur en -functie die specifieke experimentele benaderingen vereisen. Geavanceerde technieken, zoals het kweken van trofoblastorganoïden, bieden nieuwe mogelijkheden om de unieke aspecten van de placenta te bestuderen.

Waardevol model

Organoïden zijn driedimensionale modelorgaanjes van nog geen millimeter, die worden gekweekt uit stamcellen of voorlopercellen (onrijpe cellen die zich nog moeten ontwikkelen).¹ Ondanks hun geringe omvang zijn organoïden zelfregulerend en vertonen ze structuren en functies gelijk aan het oorspronkelijke orgaan. Dat maakt ze tot waardevolle en representatieve onderzoeksmodellen. Trofoblastorganoïden worden



Trofoblastorganoïden worden gekweekt uit overgebleven vlokkestest materiaal. Uit al 5 mg vlokken kunnen tot wel honderden organoïden groeien. Op elk exemplaar kan onderzoek gedaan worden. Het duurt ongeveer 10 tot 14 dagen voordat de trofoblastorganoïden zich ontwikkeld hebben. Na een week beginnen de structuren met het uitscheiden van het hCG hormoon in het kweekmedium, dat gedetecteerd kan worden met een standaard zwangerschapstest.

gekweekt uit voorlopercellen uit de placenta, en bootsen de unieke eigenschappen van de placenta na.^{2,3} Deze trofoblastcellen organiseren zich in villeuze structuren en differentiëren in verschillende trofoblasttypen, waardoor ze een waardevol model vormen om de ontwikkeling en functie van de placenta te bestuderen. Ook kunnen trofoblastorganoïden tot bijna een jaar in kweek gehouden worden.

De eerste trofoblastorganoïden zijn ontwikkeld uit placenta-weefsel dat vrijkwam bij vroege zwangerschapsonderbrekingen.^{2,3} In het Erasmus MC is er nu een techniek ontwikkeld om trofoblastorganoïden te laten groeien tijdens lopende zwangerschappen door gebruikt te maken van vlokkestestmateriaal.⁴ Daarmee kunnen de onderzoekers een soort 'placenta-avataar' creëren, een alternatieve versie van de placenta die in de baarmoeder genesteld zit. Dat de placenta hiermee uit haar context wordt gehaald, baart de onderzoekers geen zorgen. Op deze manier kan er specifiek gekeken worden waar een eventueel probleem zich voordoet. Is het een probleem in de werking van trofoblastcellen zelf? Of heeft het te maken met de interactie met de moeder? De onderzoekers hopen dat trofoblastorganoïden bijdragen aan het begrijpen en voorspellen van placenta-gerelateerde aandoeningen. Door bestudering van deze organoïden kan er inzicht worden verkregen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan aandoeningen zoals pre-eclampsie, foetale groeirestrictie en placenta-insufficiëntie.

Diverse voordelen

Vlokkestestmateriaal voor het kweken van trofoblastorganoïden biedt diverse voordelen. Ten eerste is dit materiaal toegankelijk via de vlokkestestprocedure die routinematig wordt uitgevoerd. Dit betekent dat er geen extra invasieve procedures nodig zijn om trofoblastcellen te verkrijgen voor de productie van organoïden tijdens lopende zwangerschappen. Verder ontdekten de onderzoekers dat trofoblastorganoïden eventuele genetische afwijkingen uit het vlokkestestmateriaal overnemen, zoals trisomieën en genmutaties. Trofoblastorganoïden bieden een aanvullend platform om prenatale diagnostische bevindingen experimenteel te valideren in de placenta. Een ander interessant aspect van het laten groeien van trofoblastorganoïden uit vlokkestestmateriaal is hun potentieel in de gepersonaliseerde geneeskunde. Door het kweken van organoïden uit vlokken van individuele patiënten, kan een beter begrip worden verkregen van specifieke kenmerken en risico's die verband houden met de placenta van die patiënt. Dit kan leiden tot gepersonaliseerde behandelingsstrategieën en verbeterde prenatale zorg.

Referenties

Zie pagina 239.

Cervixinsufficiëntie in Nederland: de zorg in kaart gebracht

drs. A.M.J. van Esch *anios Kindergeneeskunde, WKZ, Utrecht*

drs. I.J. Klop *anios Gehandicaptenzorg, ORO, Helmond*

drs. L.J.M. Kuipers *gynaecoloog Radboudumc, Nijmegen*

dr. J. van Drongelen *perinatoloog Radboudumc, Nijmegen*

Cervixinsufficiëntie is één van de belangrijkste oorzaken van extreme vroeggeboorte. In Nederland ontbreekt consensus over hoe te handelen bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie. Dit leidt mogelijk tot ongewenste praktijkvariatie. Door middel van semigestructureerd interviews en een vragenlijstonderzoek brachten wij de praktijkvariatie in kaart. Er blijkt grote praktijkvariatie te zijn met betrekking tot diagnostiek, counseling en behandeling. De vraag is of deze enorme variatie wenselijk is, of centralisatie van zorg tot meer uniformiteit zal leiden en of dit de huidige kwaliteit van zorg zal verbeteren.

Vroeggeboorte is wereldwijd de voornaamste oorzaak van sterfte voor de leeftijd van vijf jaar en is geassocieerd met negatieve langetermijneffecten op de ontwikkeling en de gezondheid van het kind.¹⁻³ Cervixinsufficiëntie is een van de belangrijkste oorzaken van extreme vroeggeboorte (<28 weken zwangerschap) en wordt gedefinieerd als (herhaalde) pijnloze progressieve ontsluiting van de cervix en het uitpuilen of breken van de vliezen in het tweede of vroeg in het derde trimester, zonder tekenen van uteruscontracties of een andere verklarende oorzaak. De incidentie wordt geschat op 1% van de totale obstetrische populatie en 8% bij vrouwen met een voorgeschiedenis van een vroeggeboorte in het tweede of vroeg in het derde trimester.⁴ Het plaatsen van een transvaginale tertiaire (emergency of dilatation-indicated) cerclage wordt gezien als de voornaamste behandeling van dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie.¹⁰

De kennis omtrent cervixinsufficiëntie en het wetenschappelijk bewijs omtrent de inzet van tertiaire cerclage is beperkt.⁷⁻⁹ Hierdoor zijn er grote verschillen tussen internationale richtlijnen.¹¹ In Nederland ontbreekt een richtlijn voor de benadering van cervixinsufficiëntie en de plaats voor tertiaire cerclage. Dit zou kunnen leiden tot grote en mogelijk onwenselijke praktijkvariëaties tussen verschillende ziekenhuizen.

Om inzicht te krijgen in de praktijkvariëaties binnen Nederland voerden wij inventariserend onderzoek uit in onze eigen regio middels semigestructureerde interviews en onderzochten we de landelijke praktijkvariatie middels een vragenlijstonderzoek. Hierbij werd aandacht besteed aan zowel de diagnostiek, de counseling als de behandeling van dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie in de zwangerschap.

Methoden

Inventarisatie eigen regio Radboudumc: gynaecologen, betrokken bij zorg rondom cervixinsufficiëntie, van tweedelijns ziekenhuizen (binnen het verwijzingsgebied van het Radboudumc) en het Radboudumc werden in 2019 benaderd voor deelname aan het semigestructureerde interview. Het interview (circa 30 minuten) omvatte alle fasen van deze zorg (diagnostiek, counseling en behandeling). De interviews werden opgenomen en er werd een transcript gemaakt met behulp van het softwareprogramma F4Transkript (Audiotranskription, Marmburg, Duitsland). Voor de analyse werd middels open codering door één codeur het softwareprogramma ATLAS.ti (ATLAS.ti Scientific Software Development, Berlijn, Duitsland) gebruikt.

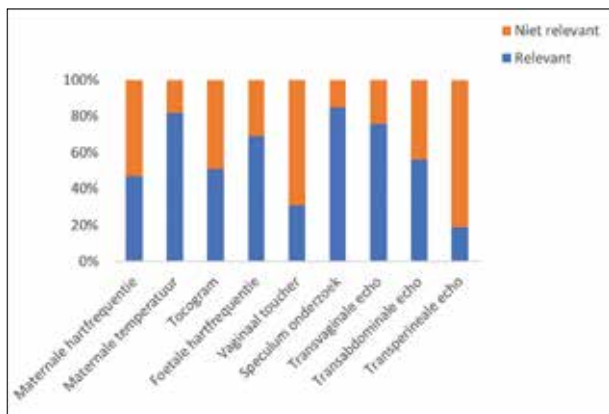
Landelijke inventarisatie: met behulp van Castor EDC werd een digitale vragenlijst ontwikkeld met zeven onderdelen en maximaal 48 vragen. De vragen waren overwegend gesloten van aard. Indien een antwoordoptie ontbrak kon in een open tekstvak een alternatief antwoord geformuleerd worden. Van alle 72 ziekenhuislocaties in Nederland waar verloskundige zorg geboden wordt, werd één obstetrisch georiënteerde gynaecoloog geselecteerd, waarvan het e-mailadres werd verkregen uit het ledenbestand van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De vragenlijst werd begin september 2020 digitaal verstuurd. De benaderde gynaecoloog werd verzocht namens het ziekenhuis de vragenlijst in te vullen met betrekking tot het beleid bij dreigende extreme vroeggeboorte met ontsluiting en zichtbare/uitpuilende vliezen. Er werd meermaals een digitale herinnering gestuurd en tweemaal telefonisch.

Na sluiting van de vragenlijst werden de data vanuit Castor gecodeerd en geanonimiseerd geëxporteerd naar IBM SPSS Statistics 25.0 voor analyse. Niet volledig ingevulde vragenlijsten werden ook geïncludeerd. Antwoorden in de open tekstvakken werden gecodeerd en nadien kwalitatief geanalyseerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van twee codeurs (AvE en LK).

Resultaten

Inventarisatie regio Radboudumc

Het verwijzingsgebied van het Radboudumc bestond uit twaalf algemene ziekenhuizen. Alle ziekenhuizen participeerden in de interviews. Er bleek zeer wisselend te worden omgegaan met diagnostiek, counseling en behandeling rondom dreigende vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie. Naast het academisch centrum werd ook in drie algemene ziekenhuizen een tertiaire cerclage geplaatst. In het Radboudumc



Figuur 1. Mate van relevantie van de verschillende items van het lichamelijk onderzoek bij de beoordeling van dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie in de zwangerschap

was hiervoor een 'dedicated' team van perinatologen, waarvan er altijd twee bij de ingreep aanwezig waren. In de algemene ziekenhuizen werd de ingreep door een beperkt aantal gynaecologen uitgevoerd. De ziekenhuizen die geen tertiaire cerclage uitvoeren, verwezen hiervoor naar het derdelijns centrum.

Landelijke inventarisatie

Van de 72 benaderde ziekenhuizen hadden 64 een compleet en vier een incompleet ingevulde vragenlijst. Vier ziekenhuizen hadden ondanks reminders de vragenlijst niet ingevuld. Voor de evaluatie konden de gegevens van acht academische en 60 algemene ziekenhuizen worden meegenomen.

Algemeen

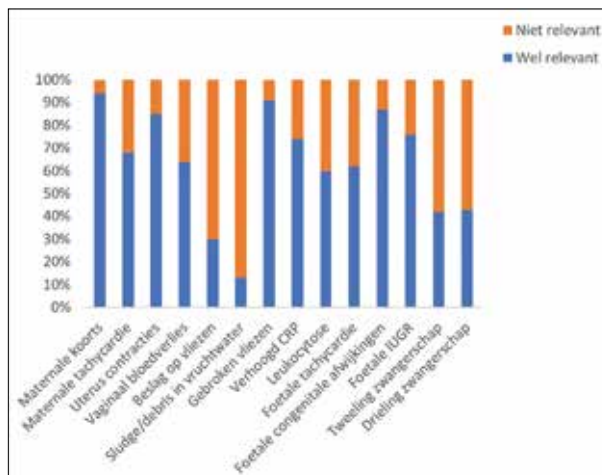
Het mediaan van het aantal casussen per jaar van dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie varieerde van vijf in de algemene, tot tien in de academische ziekenhuizen. Hierbij werden mediaan per jaar twee tertiaire cerclages in de algemene ziekenhuizen geplaatst, vergeleken met zes in de academische ziekenhuizen. 34% (n= 22) van de ziekenhuizen gaf aan een protocol voor cervixinsufficiëntie te hebben en 26% (n= 17) had een protocol voor het plaatsen van een tertiaire cerclage.

Diagnostiek

Alle ziekenhuizen voerden diagnostiek uit bij een dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie. Figuur 1 geeft een overzicht van de items van het lichamelijk onderzoek die als relevant beschouwd werden. De mate van relevantie van de verschillende onderdelen van het lichamelijk onderzoek werd zeer wisselend beoordeeld. De relevantie van het bepalen van het leukocytengetal en CRP (C-reactive protein), en het afnemen van een urine- en vaginale kweek varieerde tussen de 68% (n= 46) en 81% (n= 55).

Counseling

De counseling bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie werd door 39% (n= 25) van deze ziekenhuizen zelf gedaan, 43% (n= 28) deed het deels zelf en 19%



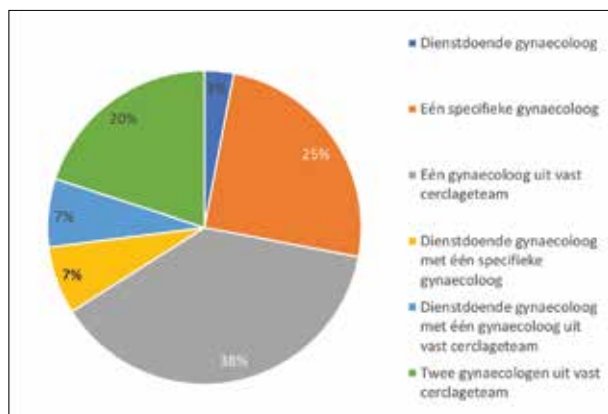
Figuur 2. Mate van relevantie van verschillende items bij de overweging om een tertiaire cerclage te plaatsen bij extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie in de zwangerschap

verwees hiervoor naar een ander ziekenhuis.¹² Van de ziekenhuizen die de counseling (deels) zelf deden, werd dit in 38% (n= 20) door de dienstdoende gynaecoloog, in 53% (n= 28) door een gynaecoloog met het aandachtsgebied verloskunde en in 9% (n= 5) door een gynaecoloog met aandachtsgebied extreme vroeggeboorte gedaan. De behandeloptie 'expectatief beleid' en 'tertiaire cerclage' werden respectievelijk in 92% (n= 49) en 96% (n= 51) van de ziekenhuizen besproken, terwijl de optie zwangerschapsbeëindiging slechts in 40% (n= 21) van de ziekenhuizen onderdeel van de counseling was.

Behandeling

De gehele behandeling bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie werd in 41% (n= 27) van de ziekenhuizen aangeboden, 25% (n= 16) bood dit deels aan en 34% (n= 22) bracht de gehele behandeling in een ander ziekenhuis onder. In 95% (n= 41) maakte een 'expectatief beleid' onderdeel uit van de mogelijke behandeling. De onderdelen absolute bedrust, antibiotica, tocolyse en progesteron werden hierbij zeer variabel ingezet.

De optie zwangerschapsbeëindiging werd in 56% (n= 24) van de ziekenhuizen aangeboden. In 63% (n= 27) van de ziekenhuizen was het afhankelijk van de klinische situatie. In 93% (n= 40) van de ziekenhuizen behoorde het plaatsen van een tertiaire behandeling tot de mogelijkheden. Figuur 2 laat zien dat er grote verschillen zijn in de mate van relevantie van items die relevant worden bevonden bij de overweging om een tertiaire cerclage te plaatsen. Hierbij gaf 40% (n= 16) aan een meerlingzwangerschap mee te nemen in het besluit tot een tertiaire cerclage. Alle ziekenhuizen plaatsten een tertiaire cerclage tot een termijn van 24 weken. De algemene ziekenhuizen waren bereid dit te doen tot gemiddeld 4 cm ontsluiting, terwijl academische ziekenhuizen bereid waren dit tot gemiddeld 7 cm ontsluiting te doen. Er waren grote verschillen in het gewenste tijdsinterval tot plaatsing van de cerclage: zo snel mogelijk (33%, n= 13), binnen 24 uur (55%, n= 22). De meeste cerclages werden door een gynaecoloog met specifieke expertise geplaatst (figuur 3). 40% (n= 16) gebruikte de



Figuur 3. Overzicht van type persoon die de tertiaire cerclage plaatst

4-steps methode, 10% (n= 4) de methode volgens Shirodkar, 23% (n= 9) de methode volgens McDonald en in 25% (n= 10) van de ingrepen was het afhankelijk van de gynaecoloog. Daarbij werden de meeste tertiaire cerclages zo hoog mogelijk op de cervix geplaatst, maar werd de blaas in slechts in 18% (n= 7) van de ziekenhuizen afgeschoven om nog meer hoogte te winnen (figuur 4). Het merendeel van de ziekenhuizen gebruikte de mercileen 5 mm band (70%, n= 28), terwijl 25% (n= 10) de voorkeur gaf aan een hecht draad. Ook ten aanzien van het postoperatieve beleid werden grote verschillen gezien ten aanzien van bedrust, opnameduur, reguliere onderzoeken, en inzet van tocolyse, progesteron en antibiotica.

Inventarisatie wensen en aanbevelingen

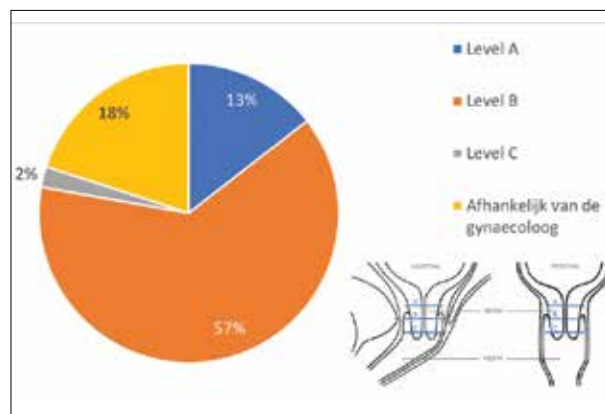
Het grootste deel van de respondenten (75%) gaf aan het wenselijk te vinden om de zorg rondom dreigende extreme vroeggeboorte door cervixinsufficiëntie te monitoren via een landelijke database en zo tot meer uniformiteit en verbeteringen te komen. Daarnaast gaf 80% aan sterk behoefte te hebben aan een landelijke richtlijn.

Discussie

Eén van de belangrijkste oorzaken voor (dreigende) extreme vroeggeboorte is cervixinsufficiëntie. In Nederland ontbreekt een richtlijn en in de literatuur is geen consensus over het te volgen beleid. Met behulp van een digitale vragenlijst maakten wij inzichtelijk dat er enorme praktijkvariëaties binnen Nederland bestaan op het gebied van diagnostiek, counseling en behandeling.

De inhoud van het counselingsgesprek en het succes van een tertiaire cerclage hangt sterk af van een correcte diagnose en de afwezigheid van een intra-uteriene infectie. Internationale richtlijnen geven hier zeer beperkte adviezen over.^{12,13} Wij observeerden dat er grote verschillen zijn in de relevantie die we in Nederland toekennen aan de diagnostische opties. Dit impliceert dat een vrouw in het ene ziekenhuis anders beoordeeld wordt dan in een ander ziekenhuis.

Counseling van de therapeutische opties bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie kan complex zijn. Er is geen richtlijn of literatuur die handvatten geeft. Wij observeerden grote verschillen bij het type hulpverlener dat de counseling doet. Daarnaast wordt slechts in 40% van de zie-



Figuur 4. Hoogte waarop de tertiaire cerclage wordt geplaatst

kenhuizen de optie zwangerschapsbeëindiging besproken. Dit betekent dat de omstandigheden en inhoud van het counselingsgesprek sterk afhankelijk is van het ziekenhuis dat de zwangere vrouw aandoet.

De behandeling van dreigende extreme vroeggeboorte door cervixinsufficiëntie kan bestaan uit een expectatief beleid, een tertiaire cerclage of zwangerschapsbeëindiging. Internationale richtlijnen geven beperkte adviezen over de behandelingsopties.^{12,13} Wij zagen grote variatie in Nederland. Hoewel een expectatief beleid in de meeste ziekenhuizen die behandeling aanbieden tot de opties behoort, verschilt de inhoud van deze behandeling sterk. Een tertiaire cerclage wordt eveneens in de meeste van deze ziekenhuizen uitgevoerd, echter zijn er grote verschillen in de relevantie van items bij de overweging om een tertiaire cerclage te plaatsen, het tijdsbestek waarin de operatie wordt uitgevoerd, de techniek van plaatsen en de hoogte op de cervix waar de cerclage geplaatst wordt. Dit suggereert dat of een vrouw een cerclage als behandeling aangeboden krijgt en onder welke omstandigheden deze geplaatst wordt, sterk afhangt van de lokale gebruiken van het betreffende ziekenhuis.

De kwaliteit van hoog-complexe zorg met een laag volume heeft vaak baat bij concentratie of centralisatie van zorg. De zorg rondom dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie voldoet aan deze definitie. Wij zagen dat er bij het merendeel van de ondervraagde ziekenhuizen al enige vorm van concentratie is. Niet alle ziekenhuizen bieden de counseling en behandeling aan, en de tertiaire cerclage wordt door slechts één of enkele gynaecologen binnen het betreffende ziekenhuis uitgevoerd. Er is echter nog steeds grote praktijkvariëatie tussen de ziekenhuizen. De vraag is of verdere concentratie van zorg wenselijk is en de kwaliteit van de zorg zou verbeteren. Het merendeel van de respondenten gaf aan hiervoor een landelijke database en richtlijn wenselijk te vinden. Vanuit de Special Interest Group (SIG) Vroeggeboorte van de NVOG wordt reeds aan dit monitorsysteem gewerkt. Er zijn enkele positieve punten te benoemen van onze studie. Het is de eerste studie die de zorg bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie in Nederland in kaart heeft gebracht. Daarnaast was het responspercentage zeer hoog, wat impliceert dat het de huidige situatie goed weergeeft. Een punt van aandacht is dat er bij een vragenlijst-

studie met een kwalitatieve vraagstelling het risico bestaat dat er onvoldoende diepgang wordt verkregen. Daarnaast is het mogelijk dat begrippen en antwoordopties multi-interpretabel zijn geweest, al hadden we hiervoor geen aanwijzingen op basis van de vrije tekst opties die vragen hadden.

Concluderend bestaat er in Nederland grote praktijkvariatie in de zorg rondom dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie op het gebied van diagnostiek, counseling en behandeling. Dit suggereert dat de behandeling van een zwangere vrouw met dit ziektebeeld en de uitkomst van haar zwangerschap sterk afhangt van het ziekenhuis dat zij aandoet. De vraag is of deze enorme variatie wenselijk is, of centralisatie van zorg tot meer uniformiteit zal leiden en of het de huidige kwaliteit van zorg zal verbeteren.

Referenties

- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
- Group E. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010;99(7):978-92.
- Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017;139(3).
- Lidegaard O. Cervical incompetence and cerclage in Denmark 1980-1990. A register based epidemiological survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(1):35-8.
- Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD003253.
- Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: an evidence-based analysis. *Obstet Gynecol*. 2002;100(6):1313-27.
- Namouz S, Porat S, Okun N, Windrim R, Farine D. Emergency cerclage: literature review. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(5):379-88.
- Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7 Suppl 1:S17.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD008991.
- Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):125-35.
- Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(4):235-41.
- (NICE) NIfHaCE. Preterm labour and birth. NICE guideline. 2022. p. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
- ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):372-9.

Samenvatting

Cervixinsufficiëntie is één van de belangrijkste oorzaken van extreme vroeggeboorte. In Nederland ontbreekt consensus over hoe te handelen bij dreigende extreme vroeggeboorte op basis van cervixinsufficiëntie. Dit leidt mogelijk tot ongewenste praktijkvariatie. Door middel van semi-structureerd interviews en een vragenlijstonderzoek brachten wij de praktijkvariatie in kaart. Hierbij werden uit alle 72 ziekenhuizen één gynaecoloog benaderd. Onder de 68 respondenten werd een grote praktijkvariatie gezien met betrekking tot diagnostiek, counseling en behandeling. Dit suggereert dat de behandeling van een zwangere vrouw met dit ziektebeeld en de uitkomst van haar zwangerschap sterk afhangt van het ziekenhuis dat zij aandoet. De vraag is of deze enorme variatie wenselijk is, of centralisatie van zorg tot meer uniformiteit zal leiden en of dit de huidige kwaliteit van zorg zal verbeteren. Naar aanleiding van het geobserveerde draagvlak wordt vanuit de SIG Vroeggeboorte van de NVOG gewerkt aan een landelijk monitorsysteem.

Trefwoorden

cervixinsufficiëntie, diagnostiek, counseling, behandeling, cerclage, praktijkvariatie

Summary

Cervical insufficiency is one of the most important causes of extreme preterm birth. In The Netherlands there is no consensus on how to deal with threatening extreme preterm birth from cervical insufficiency. This probably

leads to unfavorable variation in practice. We performed semi structured interviews and sent out a questionnaire to evaluate the variation in practice in The Netherlands. For this, from each of the 72 Dutch hospitals one gynecologist was approached. We observed a wide variation in practice amongst the diagnostic-, counseling- and treatment process. This suggests that the treatment a women receives strongly depends on the hospital she attends. It is questionable whether this wide variation in practice is desirable, whether centralization will lead to more uniformity, and whether this will improve the current quality of care. Based on the observed support, the SIG Preterm Birth of the NVOG plans to create a national monitor system.

Keywords

cervical insufficiency, diagnostics, counseling, treatment, cerclage, variation in practise

Verklaring belangenverstrengeling

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

Contact

dr. J. van Drongelen, joris.vandrongelen@radboudumc.nl

Dankwoord

Wij zijn alle gynaecologen die hebben meegewerkt aan de semigestructureerde interviews en diegene die de vragenlijst hebben ingevuld, zeer erkentelijk voor hun belangrijke bijdrage aan dit onderzoek.

Beleidskeuzes bij een zwangere met een intracranieel proces

M. C. Hasner *coassistent, LUMC, Leiden*

dr. M. D. Trietsch *gynaecoloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam; destijds aios, LUMC, Leiden*

dr. K. Boor *gynaecoloog, LUMC, Leiden*

De zorg voor een zwangere met een intracranieel proces vormt een uitdaging, die multidisciplinaire besluitvorming vereist. Vanwege de zeldzaamheid van deze situatie zijn er geen gevestigde richtlijnen voor het beleid rondom de bevalling. Desondanks zijn er contra-indicaties die als leidraad kunnen dienen. Hoe anticipeer je als clinicus op de mogelijke scenario's? Dit artikel geeft aan de hand van casuïstiek handvatten voor beleidskeuzes bij een zwangere met een intracranieel proces.

Casus

Een 34-jarige patiënte, gravida 3 para 2, met in de voorgeschiedenis pre-eclampsie postpartum werd bij een amenorroe duur van 38 weken en 5 dagen gezien wegens atypische pre-eclampsie klachten. De patiënte werd ingestuurd voor tweedelijnszorg met klachten van algehele malaise, hoofdpijn en wazig zicht met beiden ogen. Uit vervolganamnese bleek de patiënte reeds vier weken last te hebben van krachtsverlies in het linkerbeen en ervoer zij verminderde motorische controle over de linkerarm. De sensibiliteit was ongestoord. Haar kniepeesreflex was links levendig en rechts normaal opwekbaar. Bij fundoscopie werden scherp afgrensbare papillen gezien. Aanvullend onderzoek toonde geen lever- of nierfunctiestoornissen aan. De differentiaaldiagnose pre-eclampsie werd bij een bloeddruk van 120/80mmHg en een EKR van 18 mg/mmol uitgesloten. De combinatie van ipsilateraal krachtsverlies, visusklachten en asymmetrische reflexen pleitte voor problematiek van het centrale zenuwstelsel. Er werd besloten een MRI cerebrum te verrichten. Op beeldvorming werd een extra-axiale proces rechts pariëtaal gezien, verdacht voor een meningeoom. De neurochirurgie werd in consult gevraagd. Zij adviseerden om de patiënte in te leiden, zodat op korte termijn een resectie van de tumor gepland kon worden. De volgende dag is de patiënte na het artificieel

breken van de vliezen vlot spontaan bevallen van een gezonde zoon. Er zijn vanuit de neurochirurgie, gynaecologie, anesthesiologie, oncologie of neurologie geen richtlijnen beschikbaar omtrent de partus van een zwangere met een intracranieel proces. Beleidsvorming berust derhalve op multidisciplinair overleg, waarbij (relatieve) contra-indicaties in acht worden genomen.

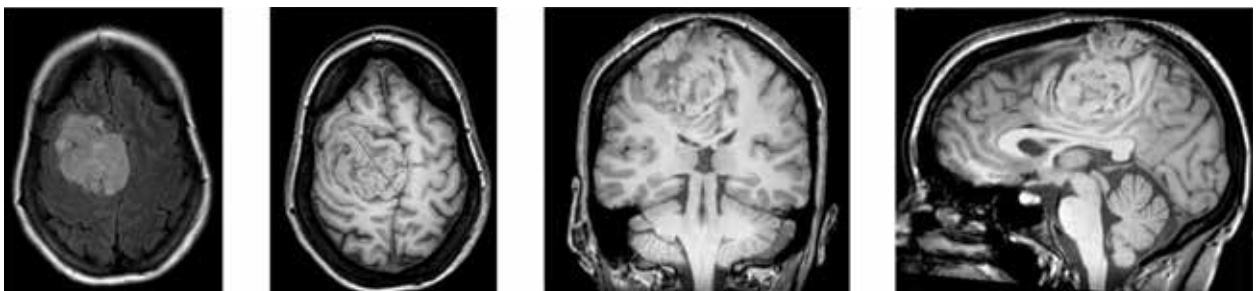
Neurochirurgisch behandelplan

Het behandelplan van de neurochirurgie is leidend, omdat de veiligheid van de moeder prioriteit heeft. De indicatie voor chirurgie is afhankelijk van de locatie van de tumor, het formaat en het type tumor. Bij evaluatie van de patiënte wordt haar klinische conditie, prognose en de zwangerschapsduur in acht genomen.¹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen een stabiele en instabiele klinische presentatie op basis van de neurocognitieve symptomatologie.

De prognose van de ziekte wordt initieel gebaseerd op de radiologische waarschijnlijkheidsdiagnose. Bij verdenking op een maligne hersentumor, kan er een biopsie worden verricht. Een pathologisch-anatomisch bewezen maligniteit is een reden om sneller te interveniëren en eventueel adjuvante chemo- en/of radiatietherapie toe te dienen. Chirurgie van meningeomen dient beperkt te worden tot casus met neurologische symptomatologie.²

Verhoogde intracranieële druk

Er wordt geadviseerd om de oogarts en de neuroloog te laten beoordelen of er sprake is van papiloedeem of andere klinische tekenen van verhoogde intracranieële druk (ICD). Het verrichten van een lumbaalpunctie ter bepaling van de ICD is gecontra-indiceerd bij tekenen van intracranieële weefselverplaatsing. De (neuro)radioloog kan de MRI cerebrum beoordelen op radiologische kenmerken van verhoogde ICD. Afbeelding 1.



Afbeelding 1. De MRI cerebrum toont een heterogene, circumscribe extra-axiale massa (59x40x49 mm) uitgaande van de dura ter hoogte van de vertex. Hierbij is sprake van een midlineshift naar links en verplaatsing van het corpus callosum naar inferior, vernauwing van frontale- en pariëtale sulci, een gecompriëerde rechter laterale ventrikel en tevens een geringe hoeveelheid vasogeen oedeem in het aangrenzend hersenparenchym.

ding 1 toont ter illustratie de MRI van de beschreven casus. Zwangeren met intracranieële pathologie kunnen echter in afwezigheid van radiologische en klinische signalen ook een verhoogde ICD hebben, hetgeen bij drukverhogende momenten tot hernatie van de cerebellaire tonsillen kan leiden. Een risicofactor voor inklemming is obstructie van de cerebrospinale vloeistofstroom door de tumor, waarbij verwijde ventrikels en hydrocephalus kunnen optreden. Gevaarlijke locaties zijn het derde ventrikel, het aquaduct en het foramen magnum.³

Timing van de partus en neurochirurgische interventie

Individuele risico's van de zwangerschap op de tumor en de voordelen van foetale maturiteit zijn van invloed op de timing van de partus.⁴ Als de symptomen van het intracranieële proces in een stabiele situatie met medicatie onder controle zijn, kunnen tumorresectie en inleiding van de baring worden uitgesteld.⁵ Bij een instabiele situatie is echter het raadzaam om tot neurochirurgische interventie over te gaan, ongeacht de zwangerschapstermijn.⁴ Een ingreep in het tweede trimester is geassocieerd met een lager risico op spontane abortus en vroeggeboorte.⁶

Anesthesiologisch kruispunt durante partu

Het anesthesiologisch beleid is onlosmakelijk verbonden aan de modus partus. De beschikbare literatuur stelt dat een sectio caesarea onder algehele anesthesie geen evidence-based voordeel biedt boven neuraxisblokkade.⁷ Dit is echter veelal gebaseerd op case reports en retrospectieve studies met kleine aantallen.

Zo is ook de inleiding van een zwangere met een maligne hersentumor onder epidurale pijnstilling beschreven.⁸ Zij beviel vlot zonder te persen en zonder evident duralek. Toch ontstond er intrapartum progressieve, hevige hoofdpijn. Postpartum werd er met spoed een CT-scan verricht. Deze onthulde een evident toegenomen tumorvolume en contralateraal obstructieve hydrocephalus. Ondanks decompressie van de tumor ontwikkelde ze een fatale hernatie van de hersenen. Deze casus demonstreert dat epidurale analgesie geen wezenlijk veilig alternatief is voor spinale analgesie bij patiënten met een intracranieële tumor.

Bij klinische verschijnselen van verhoogde druk is neuraxisblokkade gecontra-indiceerd. Sectio onder algehele anesthesie wordt geadviseerd bij patiënten met een significant intracranieel ruimte-innemend proces.^{4,9} Ook bij algehele anesthesie ligt de focus op het voorkomen van drukverhogende momenten.

Modus partus

Er is geen evidence-based verschil op maternale en foetale risico's aangetoond tussen een vaginale partus en een sectio caesarea bij stabiele patiënten.^{4,5} Wegens beperkte anesthesiologische interventiemogelijkheden bij verhoogde ICD heeft een vaginale partus de voorkeur boven een sectio caesarea. Persen is echter niet verantwoord bij de instabiele conditie van een patiënt met progressieve neurocognitieve symptomatologie. De ICD stijgt tijdens het persen mee met de toename

in centraal veneuze druk, hetgeen tot inklemming kan leiden. Bij nullipara is het gezien de verwachte langere persduur raadzaam een sectio te verrichten.⁴ De beschreven casus was een multipara, waartoe werd besloten tot het induceren van een vaginale partus.

Het is goed om bij een sectio peroperatief rekening te houden met de fysiologische hoge bloeddruk in patiënten met een verhoogde ICD, deze dient een goede intracranieële perfusie. In het kader van cerebraal oedeem wordt peroperatief uitgebreide vulling met hypotone vloeistoffen en dextrose afgeraden. Spaarzame toediening van isotone zoutoplossing zonder dextrose heeft de voorkeur.⁹

Hernatie van de hersenen

In het geval van inklemming dient er acuut aandacht te zijn voor de ademweg, ademhaling en cerebrale- en systeemcirculatie. Het advies is om in deze acute situatie bij een snel dalende ICD te intuberen, te hyperventileren en hyperosmolaire therapie in te zetten middels intraveneuze infusie met mannitol of natriumchloride oplossing.⁷ De neurochirurg moet direct in consult gevraagd worden.

In een acute situatie is multidisciplinair overleg cruciaal. Indien bij dreigende hernatie direct na een sectio onder algehele anesthesie tot cerebrale decompressie wordt overgegaan, is er tijdens de opvolgende chirurgie een verhoogd risico op postpartum bloedverlies bij uterine atonie, ongeacht gebruik van oxytocine.¹² Postoperatieve tromboseprofylaxe voor veneuze trombose dient besproken te worden met de neurochirurgie, wegens het risico op een intracranieële bloeding.

Drukverlagende ingrepen gedurende de zwangerschap

Er kan tijdens de zwangerschap besloten worden tot neurochirurgische interventie om neurologische symptomen te verminderen en hernatie te voorkomen. In de literatuur is beschreven hoe een zwangere met tumorcompressie op de hersenstam een externe ventriculaire drain ontving onder propofol en lokale anesthesie, zodat een sectio onder spinaal anesthesie kon plaatsvinden.¹³ Ook is beschreven hoe een 27-jarige vrouw met een termijn van dertig weken een ventriculo-peritoneale shunt onder algehele anesthesie ontving om de foetus tijd te geven voor verdere ontwikkeling.¹⁴

Symptoombehandeling gedurende de zwangerschap

Bij een symptomatische tumor dient ongeacht de termijn van de zwangerschap symptoombehandeling gestart te worden. Neurologische symptomen kunnen zich presenteren in het kader van hersenoedeem. Mannitol heeft hierop een gunstig effect, maar is geassocieerd met foetale dehydratie en cerebrale hypoxie en -ischemie.¹⁴ Er wordt derhalve aangeraden om de zwangere bij hersenoedeem corticosteroiden toe te dienen. Deze bevorderen tevens de longrijping van de premature foetus en verminderen de kans op intraventriculaire bloedingen. Bëtamethason heeft de voorkeur boven dexamethason wegens bijwerkingen. Prednisolon passeert de placenta niet, dus dit kan worden voorgeschreven indien foetale longrijping niet bevorderd hoeft te worden.⁴ Anti-emetica kunnen druk-

verhogende momenten bij braken voorkomen.

Anticonvulsiva kunnen leiden tot cumulatieve teratogeniteit, congenitale malformaties en cognitieve achterstand. Indien geïndiceerd mogen ze de zwangere echter niet worden onthouden.^{4,5} Er wordt aangeraden om met monotherapie van lamotrigine, levetiracetam of carbamazepine te werken. Het risico op foetale bijwerkingen is groter in het eerste trimester, bij polytherapie en gebruik van valproïnezuur.¹⁶

Concluderend

Er zijn verschillende paden te bewandelen in het beleid omtrent de partus bij een patiënt met een intracraniale tumor. Bij gebrek aan richtlijnen kunnen contra-indicaties en context richting bieden. Wegens de zeldzaamheid van de casuïstiek berusten de adviezen in literatuur veelal op expert opinion. Een vaginale bevalling heeft indien haalbaar de voorkeur, maar langdurig persen is gecontra-indiceerd bij verhoogde ICD. Voor de sectio kunnen algehele anesthesie en neuraxis-blokkade worden overwogen. Neuraxisblokkade is echter gecontra-indiceerd bij een verhoogde ICD. Bij een significant ruimte-innemend proces wordt sectio onder algehele anesthesie geadviseerd. Een instabiele conditie is een indicatie voor neurochirurgische interventie ongeacht de zwangerschapstermijn. Bij neurologische symptomatologie is symptoombehandeling geïndiceerd, ongeacht de foetale risico's. De eerste presentatie van de besproken casus toont dat het loont om bij specifieke klachten een brede blik te houden en goed door te vragen bij een afwijkend klachtenpatroon. Het bevalplan werd in nauw overleg met de betrokken specialisten opgesteld. Literatuur en casuïstiek benadrukken dat een multidisciplinaire aanpak centraal staat. Het advies geldt om per casus te kijken wat geïndiceerd is, grondig te overleggen en te documenteren wat er gebeurt.

Kernpunten

- Neuraxisblokkade is gecontra-indiceerd bij een verhoogde intracraniale druk.
- Langdurig persen is gecontra-indiceerd bij verhoogde intracraniale druk.
- Sectio onder algehele anesthesie is geïndiceerd bij een nullipara en bij klinische tekenen van verhoogde druk.
- Neurologische symptomatologie is een indicatie voor symptoombehandeling ongeacht de foetale risico's.
- Bij gebrek aan richtlijnen sturen contra-indicaties koers en is multidisciplinaire besluitvorming raadzaam.

Referenties

1. Zwinkels H, Dörr J, Kloet F, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Pregnancy in women with gliomas: a case-series and review of the literature. *J Neurooncol.* 2013;115(2):293-301.
2. Goldberg M, Rappaport ZH. Neurosurgical, obstetric and endocrine aspects of meningioma during pregnancy. *Isr J Med Sci.* 1987;23(7):825-8.
3. Weerakkody RA, Czosnyka M, Schuhmann MU, Schmidt E, Keong N, Santarius T, et al. Clinical assessment of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus. Guide to interpretation based on observational study. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(2):85-98.
4. van Westrhenen A, Senders JT, Martin E, DiRisio AC, Broekman MLD. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018;139(1):1-11.

5. Tewari KS, Cappuccini F, Asrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, et al. Obstetric emergencies precipitated by malignant brain tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1215-21.
6. Priddy BH, Otto BA, Carrau RL, Prevedello DM. Management of Skull Base Tumors in the Obstetric Population: A Case Series. *World Neurosurg.* 2018;113:e373-e82.
7. Leffert LR, Schwamm LH. Neuraxial anesthesia in parturients with intracranial pathology: a comprehensive review and reassessment of risk. *Anesthesiology.* 2013;119(3):703-18.
8. Goroszeniuk T, Howard RS, Wright JT. The management of labour using continuous lumbar epidural analgesia in a patient with a malignant cerebral tumour. *Anaesthesia.* 1986;41(11):1128-9.
9. Stevenson CB, Thompson RC. The clinical management of intracranial neoplasms in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(1):24-37.
10. Nisa N, Hussain I, Punj J, Parthiban M, Narasimhan P. Dilemmas in a parturient with intracranial meningioma with raised intracranial pressure and difficult airway for cesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(1):133-5.
11. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2192-208.
12. Boker A, Ong BY. Anesthesia for Cesarean section and posterior fossa craniotomy in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Can J Anaesth.* 2001;48(4):387-90.
13. Reschke M, Sweeney JM, Wong N. Spinal anesthesia performed for cesarean delivery after external ventricular drain placement in a parturient with symptomatology from an intracranial mass. *Int J Obstet Anesth.* 2019;37:122-5.
14. Bharti N, Kashyap L, Mohan VK. Anesthetic management of a parturient with cerebellopontine-angle meningioma. *Int J Obstet Anesth.* 2002;11(3):219-21.
15. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143-51.
16. Jayasekera BA, Bacon AD, Whitfield PC. Management of glioblastoma multiforme in pregnancy. *J Neurosurg.* 2012;116(6):1187-94.

Samenvatting

Een zwangere wordt verwezen naar de derdelijnszorg in verband met atypische pre-eclampsie klachten van hoofdpijn en wazig zicht met daarbij een sinds vier weken bestaande hemiparese graad 4 links. Beeldvorming toont dat de symptomen berusten op compressie van de rechterhemisfeer door een intracranieel extra-axiaal proces. Verschillende specialismen buigen zich over het beleid omtrent de partus. Er is geen gecentraliseerd beleid voor de partus van patiënten met een intracranieële laesie. Desondanks sturen enkele contra-indicaties, zoals verhoogde intracranieële druk, koers. Hoe anticipeer je als clinicus op mogelijke scenario's? Dit artikel geeft aan de hand van casuïstiek handvatten voor multidisciplinaire beleidsvorming bij een zwangere met een intracranieel proces.

Trefwoorden

intracranieel proces, modus partus, zwangerschap, neuraxisblokkade, verhoogde intracranieële druk, intracranieële herniatio, neurochirurgische interventie

Summary

A pregnant woman presents with atypical symptoms of pre-eclampsia. Her complaints are blurred vision, head-

ache and grade 4 left-sided hemiparesis. Imaging reveals that her symptoms are caused by an extra-axial mass compressing the right hemisphere. Various medical specialties are involved in the policymaking for parturition. There are no clinical practice guidelines for parturition of patients with intracranial tumors; therefore, contra-indications set out the course. What possible scenarios should clinicians anticipate? This article provides suggestions for multidisciplinary clinical decision making based on cases of pregnant women with intracranial tumors described in the medical literature.

Keywords

intracranial mass, parturition, pregnancy, neuraxial blockade, intracranial pressure, intracranial herniation, neurosurgical intervention

Verklaring belangenverstrengeling

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

Contact

Jolijn Trietsch, jolijntrietsch@gmail.com

Referenties van pagina 239

1. Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*. 2016;165(7):1586-97.
2. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018;564(7735):263-7.
3. Haider S, Meinhardt G, Saleh L, Kunihs V, Gamperl M, Kaindl U, et al. Self-Renewing Trophoblast Organoids Recapitulate the Developmental Program of the Early Human Placenta. *Stem Cell Reports*. 2018;11(2):537-51.
4. Schäffers OJM, Dupont C, Bindels EM, Van Opstal D, Dekkers DHW, Demmers JAA, et al. Single-Cell Atlas of Patient-Derived Trophoblast Organoids in Ongoing Pregnancies. *Organoids*. 2022;1(2):106-15.

Uterien pseudoaneurysma na herhaaldelijke intra-uteriene ingrepen

drs. F. Seerden *anios gynaecologie, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht*

dr. J.H. Becker *gynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht*

Bij acuut en hevig vaginaal bloedverlies bij patiënten met een gynaecologische ingreep in het verleden moet differentiaal diagnostisch aan een pseudoaneurysma gedacht worden. Het niet tijdig onderkennen van deze complicatie kan leiden tot een potentieel levensbedreigende situatie. Middels juiste diagnostiek en interventie is het pseudoaneurysma echter goed te behandelen.

Casus

Patiënte betreft een 33-jarige primipara met een blanco algemene voorgeschiedenis. In de obstetrische voorgeschiedenis heeft zij een curettage van een miskraamrest doorgemaakt. Bij deze zwangerschap was er sprake van een stuitligging, waarbij à terme een ongecompliceerde primaire sectio werd verricht. Tijdens de nacontrole bleek er sprake van persisterend vaginaal bloedverlies op basis van een echografisch vastgestelde placentarest. Deze placentarest werd middels hysteroscopische resectie verwijderd. Enkele weken later was er nog steeds sprake van persisterend bloedverlies en werd echografisch opnieuw een verdenking op een placentarest gezien, die deze keer ambulante hysteroscopisch met myosure werd verwijderd. Enkele dagen na deze ingreep werd patiënte middels ambulance op de SEH gepresenteerd in verband met ruim vaginaal bloedverlies en een Hb-daling. Bij transvaginale echoscopie werd een echolucentie in het endometrium met opvallende flow gezien, verdacht voor een pseudoaneurysma. Deze diagnose werd middels een CT-angiografie bevestigd. Hierna werd er twee keer een embolisatie uitgevoerd van het pseudoaneurysma uitgaande van de arteria uterina links.

Achtergrond

Bij het pseudoaneurysma, ook bekend als aneurysma spurium, is er sprake van een defect in de vaatwand waardoor een perivascular hematoom ontstaat. Wanneer dit hematoom in contact blijft staan met het aanvoerende arterium ontstaat er een pseudoaneurysma. Het ontstaan van een pseudoaneurysma van de arteria uterina is vaak het gevolg van een eerdere chirurgische ingreep. Meestal gaat het hierbij om een sectio caesarea, maar ook ingrepen zoals een curettage, myomectomie of conisatie kunnen de oorzaak zijn.¹ Tevens kan een uterien pseudoaneurysma ontstaan na een ongecompliceerde vaginale partus. Hoewel de exacte incidentie niet bekend is, ligt deze waarschijnlijk hoger dan gedacht, omdat een deel asymptomatisch blijft en spontaan in regressie gaat. Een recente studie toont een incidentie van drie à zes per duizend bevallingen.² Een symptomatisch pseudoaneurysma, presenteert zich meestal met hevig vaginaal bloedverlies en/of buikpijn en kan indien niet op tijd onderkent fatale gevolgen hebben. Het tijdsinterval tussen het initiële 'trauma' en de

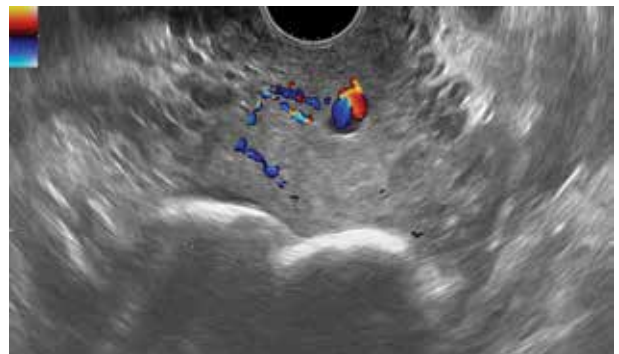
eerste presentatie varieert van enkele dagen tot enkele weken, echter ook langere intervallen zijn beschreven.³

Diagnostiek en behandeling

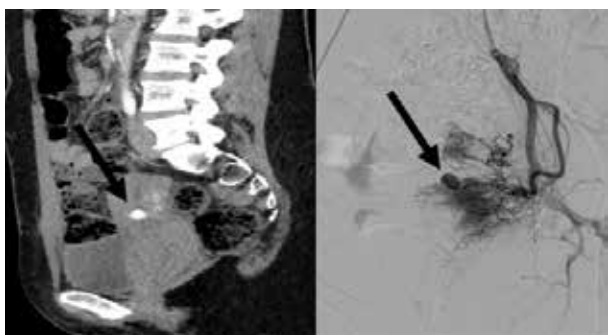
Bij de diagnostiek van een pseudoaneurysma speelt in eerste instantie transvaginale doppler-echografie een belangrijke rol. Hiermee kan met een sensitiviteit en specificiteit tot 95% het pseudoaneurysma vastgesteld worden.⁴ Echografisch imponeert het pseudoaneurysma als een para-uteriene cyste met een typisch 'to-and-fro' of 'yin-yang' flow-patroon, hetgeen ook in de beschreven casus werd gezien (figuur 1). Andere vaatafwijkingen zoals bijvoorbeeld arterioveneuze-malformaties laten dit typische flow-patroon niet zien, maar tonen vaak een minder scherp begrensde vaatkluwen met meerdere communicerende vaten. Als aanvullende diagnostiek wordt vaak een CT-angio verricht (figuur 2). Hierbij wordt een bolronde afwijking gezien, communicerend met één aanvoerende arterie waarbij er meestal sprake is van afwezigheid van veneuze return, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld een arterioveneuze-malformatie of fistel. Hoewel bij een asymptomatisch pseudoaneurysma gekozen kan worden voor een expectatief beleid, is bij een symptomatisch pseudoaneurysma behandeling aangewezen.¹ In het verleden bestond de behandeling veelal uit chirurgisch ingrijpen zoals een hysterectomie of een ligatie van arteria iliaca interna of arteria uterina, tegenwoordig is de eerstekeusbehandeling een uni- of bilaterale arteriële embolisatie (figuur 2). Ook zijn er succesvolle behandelingen middels transvaginale trombine injectie beschreven.⁵

Conclusie

Een pseudoaneurysma van de arteria uterina is een zeldzame complicatie van gynaecologische ingrepen die tot hevig bloedverlies kan leiden. In bovenstaande casus is er een duidelijke



Figuur 1. Transvaginale doppler-echo van patiënte, waarbij het typische yin-yang flow-patroon zichtbaar is. Hierbij ontstaat er bi-directionele flow als gevolg van de wervelende bewegingen van het bloed in het pseudoaneurysma.



Figuur 2. Beelden van de CT-a(links) en de embolisatie (rechts), waarbij het pseudoaneurysma zichtbaar is

relatie met de veelvoud aan intra-uteriene ingrepen en het ontstaan van het pseudoaneurysma. Het is echter niet met zekerheid te zeggen na welke van de deze ingrepen en wanneer precies het pseudoaneurysma ontstaan is. Dit mede omdat een ruime variatie in tijdsinterval bestaat tussen het ontstaan en de klinische presentatie. De diagnostiek van een pseudoaneurysma bestaat uit transvaginale echo-doppler aangevuld met CT-angiografie. De eerstekeusbehandeling is arteriële embolisatie.

Referenties

1. Isono W, Tsutsumi R, Wada-Hiraike O, Fujimoto A, Osuga Y, Yano T, Taketani Y. Uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section: case report and literature review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Nov-Dec;17(6):687-91. doi: 10.1016/j.jmig.2010.06.004. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20656567
2. Baba Y, Takahashi H, Ohkuchi A, Suzuki H, Kuwata T, Usui R, Saruyama M, Ogoyama M, Nagayama S, Nakamura H, Ugajin A, Matsubara S. Uterine artery pseudoaneurysm: its occurrence after non-traumatic events, and possibility of "without embolization" strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:72-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.005. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27567362
3. Wu T, Lin B, Li K, Ye J, Wu R. Diagnosis and treatment of uterine artery pseudoaneurysm: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 23;100(51):e28093. doi: 10.1097/MD.00000000000028093. PMID: 34941050; PMCID: PMC8702271.
4. Yun SY, Lee DH, Cho KH, Lee HM, Choi YH. Delayed postpartum hemorrhage resulting from uterine artery pseudoaneurysm rupture. *J Emerg Med* 2012;42:e11-4.
5. Shetty GS, Kamath GD, Srinivasan P. Transvaginal ultrasound-guided direct thrombin injection for the treatment of intramyometrial pseudoaneurysm in a young female with uterine hemorrhage after failed uterine artery embolization. *J Clin Ultrasound.* 2021 May;49(4):385-389. doi: 10.1002/jcu.22919. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929773

Samenvatting

In deze casus bespreken wij een patiënte die na meerdere intra-uteriene ingrepen een pseudoaneurysma van de arteria uterina ontwikkelde, waaruit een vitale bloeding ontstond. Een uterinen pseudoaneurysma ontstaat meestal als een complicatie van een chirurgische ingreep, meestal een sectio caesarea. Echter ook na ongecompliceerde vaginale partussen kan een pseudoaneurysma ontstaan. De transvaginale doppler-echografie speelt een belangrijke rol in de diagnostiek, vaak aangevuld met een CT-angio. Tegenwoordig bestaat de behandeling van een symptomatisch pseudoaneurysma uit arteriële embolisatie.

Trefwoorden

uterinen pseudoaneurysma, gynaecologische chirurgie, doppler-echo, arteriële embolisatie,

Summary

In this article we discuss a patient who, after several intra-uterine procedures developed a uterine pseudoaneurysm with acute blood loss. A uterine pseudoaneurysm is a rare complication of a mainly surgical procedures, most often after caesarian section. But also after an

uncomplicated vaginal delivery pseudoaneurysms may occur. A transvaginal Doppler-ultrasound often in combination with a CT-scan are most often used to detect and diagnose a uterine pseudoaneurysm. A potential life-threatening situation can occur if the aneurysm ruptures. Nowadays the most common treatment is embolization.

Keywords

pseudoaneurysm, gynecologic surgical procedures, Doppler ultrasonography, embolization

Contact

Floriaan Seerden, floriaanseerden@hotmail.nl, 06 40910910

Verklaring belangenverstrengeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

Patiënte heeft toestemming gegeven voor de publicatie van de casus en de tekst akkoord bevonden.

Gebroken vliezen tussen de 34-37 weken en GBS-kolonisatie, direct inleiden of afwachten?

drs L. Verburgh *destijds semi-arts, nu anios verloskunde en gynaecologie, Zaans Medisch Centrum*

drs A.B. Hooker *gynaecoloog, Zaans Medisch Centrum*

Preterm gebroken vliezen en de aanwezigheid van urogenitale GBS-kolonisatie brengt de arts en patiënt in de praktijk tot een dilemma. Welke behandelstrategie heeft de voorkeur: direct inleiden of afwachten tot een spontane bevalling?

Preterm gebroken vliezen kan gepaard gaan met een verhoogd risico op prematuriteit en infectie van moeder en kind.¹ Indien de vliezen vóór de 34 weken breken wordt geadviseerd om af te wachten, omdat in het algemeen de risico's van afwachten niet opwegen tegen de morbiditeit bij prematuriteit.

Als de vliezen tussen de 34 en 37 weken zwangerschap breken lijkt op basis van de huidige literatuur expectatief management geassocieerd te zijn met betere uitkomsten voor moeder en kind, vergeleken met direct inleiden.¹ De NVOG-richtlijn adviseert om gezamenlijk met patiënte (shared decision) een besluit te nemen.⁵ Of dit advies ook geldt indien patiënte draagster is van de groep B-streptococcus (GBS) wordt niet specifiek beschreven.

GBS is een bacterie die schadelijk kan zijn voor pasgeborenen en kan leiden tot ademhalingsproblemen, pneumonie, meningitis of sepsis.² Neonatale sepsis heeft een mortaliteit van 5% en is geassocieerd met langdurige morbiditeit; bij prematuren verloopt een infectie vaak ernstiger.³ GBS kan worden overgedragen van moeder op kind tijdens passage door het baringskanaal; de kans neemt toe met de duur van de gebroken vliezen.⁴ Het is onduidelijk of, en zo ja in welke mate, direct inleiden de kans op neonatale infectie, en daarbij morbiditeit en mortaliteit, verlaagt bij zwangeren met preterm gebroken vliezen tussen 34 en 37 weken en GBS-kolonisatie.

De NVOG-richtlijn 'Breken van de vliezen voor het begin van de baring' en ACOG-richtlijn 'Prelabor Rupture of Membranes' adviseren om bij preterm gebroken vliezen vanaf 35, respectievelijk 34 weken in overleg met de zwangere te besluiten om af te wachten of in te leiden.^{5,6} In het advies speelt de GBS-status geen rol. De NICE-richtlijn 'Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment' adviseert om bij preterm gebroken vliezen vanaf 34 weken direct in te leiden om de kans op neonatale morbiditeit en mortaliteit te verlagen.⁷

Vraagstelling

Patiënt: zwangeren met preterm gebroken vliezen (tussen de 34-37 weken) en GBS-kolonisatie

Intervention: direct inleiden

Comparison: afwachten

Outcome: Early-onset neonatale sepsis

Zoekstrategie

Zoektermen in de PubMed database waren: ("Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] OR "premature rupture of fetal membrane*" [tiab] OR "preterm premature rupture of fetal membranes*" [tiab] OR PROM [tiab]) AND ("Labor, Induced"[Mesh] OR "induction*" [tiab] OR "Induction of labor" OR "labor induction*" [tiab] OR "induced labor"). Artikelen die direct inleiden versus afwachten onderzochten bij zwangeren met preterm gebroken vliezen en GBS-kolonisatie met als uitkomst neonatale sepsis, werden geïncludeerd.

nes, Premature Rupture"[Mesh] OR "premature rupture of fetal membrane*" [tiab] OR "preterm premature rupture of fetal membranes*" [tiab] OR PROM [tiab]) AND ("Labor, Induced"[Mesh] OR "induction*" [tiab] OR "Induction of labor" OR "labor induction*" [tiab] OR "induced labor"). Artikelen die direct inleiden versus afwachten onderzochten bij zwangeren met preterm gebroken vliezen en GBS-kolonisatie met als uitkomst neonatale sepsis, werden geïncludeerd.

Evidence

Er werden 859 artikelen gevonden in Pubmed. Na limitatie op klinische studies (observationale, gerandomiseerde en multicenter studies) en selectie op titel en abstract werden 839 artikelen geëxcludeerd. Na het lezen van de artikelen werden 19 artikelen geëxcludeerd. Naast één resterend artikel werd er een aanvullende artikel geïncludeerd na raadplegen van de NICE-richtlijn.^{8,9} Uiteindelijk werden 2 artikelen geïncludeerd die direct inleiden versus afwachten bij preterm gebroken vliezen bij GBS-dragers onderzochten: de PPROMEXIL- en PPROMT-studie.

PPROMEXIL-studies

In de PPROMEXIL I- en II-studies werden vrouwen met preterm gebroken vliezen tussen de 34 en 37 weken gerandomiseerd tussen direct inleiden en afwachten. De direct inleiden groep werd binnen 48 uur na randomisatie ingeleid, bij een contra-indicatie voor een vaginale baring werd een primaire sectio verricht. In de expectatieve groep werden vrouwen geobserveerd volgens lokaal protocol. Er werd ingeleid indien de zwangere bij 37 weken nog niet was bevallen. Bij verdenking op een infectie of een foetale of maternale indicatie werd de inleiding vervroegd. Antibiotica werd volgens lokaal protocol gegeven.

De PPROMEXIL-studie onderzocht middels een post-hoc analyse de data van GBS-draagsters uit de PPROMEXIL I- en II-studies.⁸ Neonatale early-onset sepsis was de primaire uitkomstmaat. Er werd daarnaast gekeken naar late-onset sepsis, respiratory distress syndrome (RDS), hypoglykemie, hyperbilirubinemie, duur ziekenhuisopname en opname NICU. Maternale uitkomstmaten waren chorioamnionitis, endometritis, sepsis en de baringswijze.

In de PPROMEXIL I- en II-studies waren 103/723 vrouwen (14%) GBS-dragers. Het risico op early-onset neonatale sepsis was 1/57 (1,8%) bij direct inleiden versus 7/46 (15,2%) na afwachten, odds ratio (OR) 0,10 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,01-0,84), p = 0,4; number needed to treat is 7,5. Er bevielen significant meer vrouwen ≥ 37 weken in de

Tabel 1. Relatie tussen vaginale GBS-kolonisatie en het voorkomen van neonatale en maternale uitkomstenmaten in de PROMEXIL-studies

Uitkomstmaten	GBS-kolonisatie		
	Expectatief (n=46)	Inleiden (n=57)	Odds ratio (95 BI)
Secundaire neonatale uitkomsten			
A term bij bevalling	13 (28,3)	4 (7,0)	0,19 (0,06-0,64)
Respiratoire distress syndroom(RDS)	2 (4,8)	5 (9,6)	2,13 (0,39-11,57)
Hypoglykemie	8 (19,0)	12 (23,1)	
Hyperbilirubinemie	19 (45,2)	21 (40,4)	1,28 (0,47-3,48)
Duur ziekenhuisopname*	6,6 ± 5,3,	8,1 ± 6,1,	0,82 (0,36-1,87)
	6 (2,0-8,0)	7 (3,0-11,0)	1,5**(-0,79-3,89)
NICU opname	5 (10,9)	6 (10,5)	0,97 (0,28-3,39)
Secundaire maternale uitkomsten			
Klinische chorioamnionitis	5 (10,9)	3 (5,4)	0,46 (0,11-2,06)
Histologische chorioamnionitis	16 (53,3)	11 (25,6)	0,30 (0,11-0,81)
Sectio caesarea	7 (15,2)	11 (19,3)	1,33 (0,47-3,77)
Antibiotica (totaal)	45	56	
Geen	1/5 (20)	1/17 (6)	
Wel antibiotica	6/40 (15)	0/39 (0)	
- Alleen tijdens bevalling	1/5 (20)	0/4 (0)	
- Alleen tijdens opname	1/5 (20)	0/5 (0)	
- Tijdens opname en bevalling	4/30 (13)	0/30 (0)	

Data weergegeven als n (%), *data weergegeven als mean ± SD, median (IQR), ** verschil in mean met 95% BI.

expectatieve groep, respectievelijk 13/46 (28,3%) versus 4/57 (7,0%), OR 0,19 (95% BI 0,06-0,64). Er waren geen significante verschillen wat betreft aanvullende neonatale uitkomsten (tabel 1).

Antibiotica

In totaal kregen 77% van de vrouwen (profylactisch) antibiotica. Indien direct werd ingeleid was de early-onset neonatale sepsis 1/17 (5,9%) zonder antibioticabehandeling versus 0/39 (0%) in de groep met antibiotica en in de expectatieve groep respectievelijk 1/5 (20%) en 6/40 (15%). Ondanks antibioticabehandeling ante- en intrapartum was er in 13% na afwachten sprake van early-onset neonatale sepsis en geen sepsis in de direct-inleidengroep. Er waren geen significante verschillen in infecties alhoewel er histologisch vaker tekenen voor chorioamnionitis werden gezien na expectatief beleid vergeleken met direct inleiden, 53,3% versus 25,6%, OR 0,30 (95% BI 0,11-0,81). De klinische implicaties van dit gegeven zijn niet duidelijk. Bij direct inleiden kwam endometritis voor in 0,5% en 1% bij afwachten.

PPROMT-studie

De PPRMOT-studie, uitgevoerd in 65 centra in 11 landen, was identiek aan de PPRMEXIL-studie.⁹ Vrouwen met preterm gebroken vliezen tussen de 34 en 37 weken werden gerandomiseerd tussen direct inleiden en afwachten. Antibiotica werd standaard gegeven. Neonatale sepsis was ook in deze studie de primaire uitkomstmaat. Van de 1839 geïncludeerde vrouwen waren 171 vrouwen (9,3%) GBS-drager. Neonatale sepsis werd gerapporteerd in 3/83 (3,6%) in de expectatieve

groep versus 3/88 (3,4%) bij direct inleiden, RR 0,9 (95% BI 0,2-4,5), p = 0,25. Antibiotica werd in respectievelijk 99% en 100% gegeven.

Conclusie en discussie

Twee artikelen rapporteerden de neonatale uitkomsten na preterm gebroken vliezen tussen 34 en 37 weken; 9,3% en 14% van de vrouwen in deze studies waren GBS-dragers. In de PPRMEXIL-studies werd er een significant lager percentage neonatale sepsis gerapporteerd bij direct inleiden na preterm gebroken vliezen bij GBS-dragers versus afwachten (1,8% versus 15,2%). In de PPRMOT-studie werd geen verschil in neonatale sepsis gevonden tussen inleiden en afwachten na preterm gebroken vliezen bij GBS-dragers (3,4% versus 3,6%). De vraag is hoe dit verschil tussen de studies kan worden verklaard. Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in antibioticabeleid.

In de PPRMEXIL-studies uit Nederland kregen 77% van de GBS-dragers antibiotica toegediend. Het advies volgens de NVOG-richtlijn is om bij preterm gebroken vliezen niet standaard antepartum te behandelen met antibiotica.^{5,10} Pas bij bewezen GBS-kolonisatie is het advies om antibiotisch te behandelen. In de PPRMOT-studie was het antibioticabeleid anders, vrouwen kregen standaard antibiotica toegediend. Profylactische antibiotica bij preterm gebroken vliezen lijkt een reductie op neonatale complicaties te geven.¹¹ In de PPRMOT-studie werd geen verschil gevonden in het percentage neonatale sepsis. Profylactische antibiotica bij preterm gebroken vliezen lijkt de kans op neonatale sepsis te vermin-

Tabel 2. Relatie tussen vaginale GBS kolonisatie en het voorkomen van neonatale sepsis in de PPROMEXIL- en PPROMT-studies

Neonatale sepsis	Expectatief	Inleiden	RR* of OR** (95 BI)
PPROMT	3/83 (3,6)	3/88 (3,4)	0,90 (0,20-4,50)*
PPROMEXIL	7/46 (15,2)	1/57 (1,8)	0,10 (0,01-0,84)**

Data weergegeven als n (%), RR: relatief risico, OR: odds ratio.

deren indien er wordt afgewacht. Direct inleiden lijkt de kans op neonatale sepsis ook te verminderen, ook indien er wordt afgezien van antibiotica. Helaas worden de mogelijke risico's van het toedienen van antibiotica in de studies niet vermeld. Direct inleiden leidt tot significant minder a terme geboortes ten opzichte van afwachten. Desondanks werden er geen significante verschillen gerapporteerd in de andere neonatale uitkomsten. Echter, de groepen in beide studies zijn klein en de studies waren niet gepowered voor neonatale uitkomsten bij GBS-dragers. Er waren geen verschillen in de maternale uitkomsten. Alhoewel er histologisch vaker tekenen waren voor chorioamnionitis na afwachten, zijn de klinische implicaties onduidelijk. Chorioamnionitis wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de barrière is weggefallen en pathogenen makkelijker kunnen migreren en het risico op neonatale complicaties verhogen.¹² Bij prematuren is het verloop hiervan vaak ernstiger.³

In beide studies zijn de neonatale en maternale kenmerken van alleen de GBS-dragers niet beschikbaar. Ondanks randomisatie kunnen verschillen tussen de groepen en andere confounding factoren niet worden uitgesloten. GBS-dragers zijn een subgroup uit de studies; de studies zijn niet specifiek ontworpen op onze PICO. Ook is enkel naar vaginale GBS-kolonisatie gekeken, waardoor anale dragers niet meegenomen zijn en het totaal aantal GBS-dragers mogelijk is onderschat.

Aanbeveling

Op basis van de huidige literatuur lijkt de kans op neonatale sepsis kleiner te zijn indien er direct wordt ingeleid bij preterm gebroken vliezen bij GBS-dragers in vergelijking met afwachten. Indien er routinematig antibiotica wordt gegeven lijkt er geen verschil tussen direct inleiden en afwachten. Het GBS-dragerschap lijkt van belang voor de behandelkeuze bij preterm gebroken vliezen tussen de 34 en 37 weken. Standardbehandeling met antibiotica lijkt een beschermend effect te hebben op het ontstaan van neonatale sepsis indien er afgewacht wordt. Het is echter onduidelijk of dit geldt voor alle vrouwen met een preterm gebroken vliezen. Direct inleiden is een alternatief om de kans op neonatale sepsis te verminderen, indien er wordt afgezien van antibiotische behandeling. Er lijken op basis van de huidige literatuur twee behandelstrategieën voor preterm gebroken vliezen bij GBS-dragers. Het is op basis van bovenstaande artikelen niet te concluderen welke strategie het beste is.

Het is belangrijk om met patiënte de voor- en nadelen te bespreken van direct inleiding en afwachten bij preterm gebroken vliezen en GBS-dragerschap. Een voordeel van inleiden is een verminderde kans op neonatale infectie en de meer

planbare zorg. Direct inleiden vermindert de kans op een a terme bevalling met mogelijk meer kans op neonatale problemen en een langere opnameduur van de neonat. Behandeling met antibiotica kan ook negatieve gevolgen hebben voor de pasgeborene.

Referenties

- Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 3;3(3):CD004735. .
- Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, Madrid L, Blencowe H, Cousens S, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag SJ, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Lawn JE. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 6;65(suppl_2):S200-S219. .
- Morales, W. J., Washington, S. R., 3rd, & Lazar, A. J. (1987). The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 7(2), 105-110. .
- Mithal LB, Shah N, Romanova A, Miller ES. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *AJP Rep.* 2020;10(1):e26-e31. doi:10.1055/s-0039-3401807. .
- Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Breken van de vliezen voor het begin van de baring. Versie 1.0. Richtlijn, 2002. .
- Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e80-e97. .
- National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline NG195. Evidence reviews underpinning recommendation 1.2.9 and research recommendations in the NICE guideline. 20 april 2021. .
- Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, de Groot CJ, Duvekot JJ, Oudijk MA, Willekes C, Bloemenkamp KW, Porath M, Woiski M, Akerboom BM, Sikkema JM, Nij Bijvank B, Mulder AL, Bossuyt PM, Mol BW. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG.* 2014 Sep;121(10):1263-72; discussion 1273. .
- Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA; PPROMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Jan 30;387(10017):444-52. .
- Nederlandse Vereniging Obstetrie en Gynaecologie. Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties (adaptatie van de NICE-richtlijn). April 2017. .
- Kenyon, S., Boulvain, M., & Neilson, J. (2003). Antibiotics for preterm rupture of membranes. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001058. .
- Tita, A. T., Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis). *UpToDate* (2022). Source used on 10-12-2023. .

Samenvatting

Preterm gebroken vliezen gaan gepaard met verhoogde kans op complicaties voor moeder en kind.¹ GBS-infectie bij de pasgeborene kan leiden tot ernstige complicaties waaronder ademhalingsproblemen, pneumonie, meningitis en sepsis.²

Bij vrouwen met preterm gebroken vliezen en GBS-drager-schap is het onduidelijk of direct inleiden de kans op neonatale infectie, en daarbij morbiditeit en mortaliteit, verlaagt. In de PPROMEXIL-studies wordt er een significant lager risico op neonatale sepsis gezien bij direct inleiden versus afwachten, terwijl in de PPROMT-trial geen verschil tussen inleiden en afwachten werd gevonden met routinematig antibiotische behandeling. Direct inleiden verlaagt de kans op neonatale sepsis in vergelijking met afwachten. Standaardbehandeling met antibiotica lijkt een beschermend effect te hebben indien er wordt afgewacht. Er waren geen verschillen en in andere neonatale uitkomsten. De GBS-status moet een rol gaan spelen in het behandeladvies bij preterm gebroken vliezen tussen 34 en 37 weken.

Trefwoorden

PPROM, urogenitale Groep B streptokokken, vroegtijdig gebroken vliezen, inductie

Summary

Premature prelabor rupture of membranes before 37 weeks of gestation is associated with an increased risk of maternal and neonatal complications.¹ Neonatal infection with GBS can lead to severe complications, such as respiratory problems, pneumonia, meningitis or sepsis.²

In women with preterm rupture of membranes and GBS colonization it is not clear if induction reduces the chance of neonatal infection, and therefore, neonatal morbidity and mortality. The PPROMEXIL study shows a significant lower risk of neonatal sepsis when women are directly induced versus expectant management, while in the PPROMT study no difference was reported. Inducing directly after rupture of membranes lowers the risk of neonatal sepsis compared to expectant management, when antibiotics is not standardly given. Prophylactic treatment with antibiotics seem to have a protective effect, no difference is reported in neonatal sepsis between induction or expectative management when antibiotics was given routinely. In both studies no differences were seen in other neonatal outcomes. Histologically, there were more signs of chorioamnionitis with the expectant management; the clinical implications of this are unclear. The GBS status should play a role when giving a treatment advice when premature rupture of membranes occur between 34 and 37 weeks of gestation.

Keywords

PPROM, urogenital group B streptococcus, preterm prelabor rupture of membranes, labor induction

Contact

a.b.hooker@hotmail.com; Linde_verburgh@hotmail.com

Verklaring belangenverstrengeling

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

Jeroen van Dillen is gynaecoloog en UHD onderwijs in het Radboudumc in Nijmegen. Zijn professionele passies liggen binnen de verloskundige zorg, onderzoek en onderwijs. In zijn columns vertelt hij over het leren buiten de eigen grenzen; iets wat hem als oud-tropenarts niet vreemd is.



dr. Jeroen van Dillen

Grenzeloos comfortabel

'Dit had ik niet willen missen, naast inhoudelijk interessant ook een enorm overweldigend spektakel, indrukwekkend saamhorigheidsgevoel en krachtige speeches.'

Terwijl ik dit schrijf ben ik letterlijk grenzeloos, vliegend op 10 kilometer hoogte ergens boven het Midden-Oosten terug van een congres in Bali. Mijn laatste internationale congres was vijf jaar geleden (FIGO, Rio 2018) en de beslissing om zo ver te vliegen voor een paar dagen vond ik een lastige in het licht van de huidige klimaatproblematiek. Inhoudelijk had het congres natuurlijk ook op afstand gekund, maar de keuze om toch naar Bali te gaan was dan ook primair voor teambuilding en netwerken met ons interprofessioneel onderzoeksteam.

Samen met mijn mede copromotor Marieke de Vries (psychologe en deskundige in gezamenlijk besluitvorming (SDM)) en onze promovenda Marene Dimmendaal (wiskundige) bezochten we het congres van de International Confederation of Midwives (ICM Bali 2023). Het promotiethema betreft SDM en de mogelijke rol van artificial intelligence (AI). Waar ik buiten mijn comfortzone zit met AI, zijn mijn copromotor en promovenda geen obstetrisch zorgverleners en was het tijd om ze te introduceren in de wereld van de medische congressen. Waarom dan ICM hoor ik u denken? Tja, een eerste poster van een beginnend project op een internationaal congres werkt enthousiasmerend, er is altijd een grote actieve groep Nederlandse verloskundigen aanwezig bij ICM (65 in de Bali-app-groep) en ik zal niet ontkennen dat de bestemming Bali ook meehelpt voor teambuilding en werkoverleg op het strand. Daarnaast zijn de openingsceremonie van dit congres, met een olympische aandoende vlaggenparade, een krachtige speech van de na zes jaar aftredende Nederlandse voorzitter Franka Cadée en de dynamische dans en lichtshows enorm inspirerend. Het gevoel van saamhorigheid wat ontstaat in deze zaal met meer dan tweeduizend vroede vrouwen (inclusief vroede mannen) is indrukwekkend.

Bijzonder aan dit congres vind ik niet zozeer de inhoud: er is vanzelfsprekend veel overlap met FIGO en meer specialistisch obstetrische congressen. Ook hier worden de belangrijke internationale publicaties besproken, maar zitten mijns inziens de leukste presentaties in de achterafzaaltjes. Ook hier zijn er verrassende resultaten ('acupressuur als inleiding baring' & 'kort perineum beschermt tegen sfincterletsel'), en verwarde sprekers ('no English, please no questions'). Bijzonder aan dit congres is de bril waarmee gekeken en gediscussieerd wordt over de bevindingen. Met de medische bril van een gynaecoloog is het lastig aan de indruk te onttrekken dat de interpretatie van evidence onder verloskundigen hier en daar toch wat gekleurd lijkt door *motivated reasoning* en een gedeelde overtuiging. Maar je wordt toch ook uitgedaagd te kijken naar andere uitkomstmaten en inzichten vanuit sociaalwetenschappelijke fundamenteën.

Na een sessie over patiëntgerichte zorg, counseling Vaginal Birth after Cesarean (VBAC) en badbevalling werd er vooral gediscussieerd over hoe 'de gynaecoloog' counselt ('risicovermijdend, controle over proces van geboorte') en het effect daarvan op medicalisering van de geboortezorg. Toen heb ik de zaal uitgedaagd om niet over elkaar te spreken, maar juist de samenwerking te zoeken tussen de beroepsgroepen ('bring your colleague obstetrician to the next ICM'). En ja, ik ben een van de weinige gynaecologen aanwezig bij ICM ('the odd one out'). En ja, ik heb makkelijk praten, werkend in een ziekenhuis waar patiëntgerichte zorg een kerntaak is, VBAC heel normaal is en ook in bad bevallen met een sectiollitteken mogelijk is. En ja, ik ben gezegend met het Nederlandse geboortezorgsysteem, waar beide beroepsgroepen onderling wel uitdagingen hebben, maar over het algemeen op de vloer goed kunnen samenwerken en open staan voor elkaars bril.

De boodschap? Soms mag je jezelf trakteren om even grenzeloos uit je comfortzone te gaan. In dat grijze gebied liggen de mooiste groeimomenten. Het volgende ICM congres is in Lissabon in 2026: met welke verloskundige gaat u hier (met de trein) naar toe?

N.B. Ja, we komen in de komende jaren graag een keer naar Nederlandse doelen- of gynaeccongres om te presenteren over SDM en AI.

N.B. En ja, eerlijk is eerlijk: als 'sociaal obstetricus' ben ik op het ICM wel in mijn comfortzone.

Hormone signaling in endometrial cancer

Promovendus **Willem Jan van Weelden** | promotor **prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen** | copromotoren **dr. J.M.A. Pijnenborg, dr. A Romano, dr. J. Bulten** | 01-02-2023, Radboud Universiteit

Waar gaat je proefschrift over?

Over de waarde van hormonale factoren bij het ontstaan, de prognose en de therapie van endometriumcarcinoom. Het eerste deel gaat over de prognostische waarde van oestrogeen- en progesteronreceptor expressie en oestrogeenreceptor pathway activiteit in tumorweefsel. In het tweede deel staat hormonale behandeling van recidief en gevorderd stadium endometriumcarcinoom centraal, inclusief de voorspellende waarde van oestrogeen- en progesteronreceptor expressie.

Wat is de belangrijkste les voor de dagelijkse praktijk voor de Nederlandse gynaecologen?

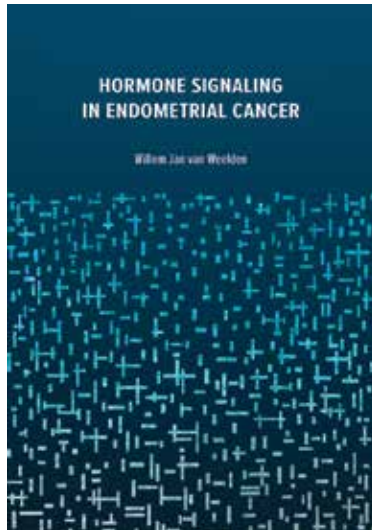
Het belangrijkste advies is om oestrogeen- en progesteronreceptor expressie in tumorweefsel uit te drukken in een percentage in plaats van te beschrijven in termen als positief of negatief. De hoogte van expressie maakt namelijk uit voor de prognose en respons op hormonale behandeling.

Wat is de meerwaarde van je onderzoek voor de individuele patiënte?

Dat er nog betere stratificatie mogelijk is voor prognose en effect van hormonale behandeling door toepassing van oestrogeen- en progesteronreceptor. Uit een van de studies bleek dat de prognose bij progesteronreceptor expressie van meer dan 90% zeer goed is, significant beter dan bij expressie van 20-80%. In de 20-80% groep is de prognose dan weer significant beter dan in de 0-10% groep.

Wat is de meerwaarde voor de maatschappij?

Ik denk dat hormonale behandeling bij endometriumcarcinoom nog veel doelmatiger ingezet kan worden. Hormonen hebben het voordeel dat ze oraal ingenomen kunnen worden en ze zijn veel goedkoper dan chemotherapie of immuuntherapie, andere behandelingen voor vrouwen met recidief of gevorderd stadium endometriumcarcinoom. We hebben in de PROMOTE-studie onder-



zocht welke groep vrouwen met gevorderd stadium of recidief endometriumcarcinoom het meeste baat hebben bij hormonale behandeling, dat lijken vrouwen te zijn waarbij progesteronreceptor expressie aanwezig is in meer dan 50% van de tumorcellen. Als blijkt dat hormoontherapie net zo effectief is als andere behandelingen, dan kan deze subgroep vrouwen veel goedkoper behandeld worden en hoeven ze minder vaak naar het ziekenhuis te komen.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

We zijn druk bezig met het valideren van de PROMOTE-studie in een prospectief verzameld cohort. Vrouwen in dit cohort zullen ook naar kwaliteit van leven gevraagd worden. Ik denk dat ook heel interessant is om ook in dit cohort te kijken naar moleculaire markers om effect van hormonale behandeling nog beter te kunnen voorspellen. Deelnemen aan de studie kan nog steeds. Bij interesse of vragen, mail naar promote@radboudumc.nl

Welke vraag gaf een interessante discussie en wat was je antwoord?

Een van de opposanten vroeg wat de implicaties kunnen zijn van de door mij voorgestelde nieuwe indeling van oestrogeen- en progesteronreceptor expres-

sie in de groepen 0-10% (slechte prognose), 20-80% (intermediaire prognose) en 90-100% (uitstekende prognose). We bespraken dat de groep met tumoren met progesteronreceptor expressie 90-100% gevoelig is voor hormonale behandeling. Ik denk zelf dat voor deze groep vrouwen adjuvante hormonale behandeling effectief is om het risico op recidief te verkleinen. Mogelijk hebben deze vrouwen zo'n goede prognose dat adjuvante behandeling helemaal achterwege kan worden gelaten. Toekomstig onderzoek zal hier meer duidelijkheid over moeten geven.

Wat is de beste stelling uit je proefschrift?

Dan kies ik voor 'tissue is the issue'. Deze stelling gaat over het belang van het afnemen van een tumorbipt bij vaststellen van recidief endometriumcarcinoom als hormonale therapie overwogen wordt. De expressie van oestrogeen- en progesteronreceptor verschilt vaak tussen de primaire tumor en het recidief.

Jouw recent verdedigde proefschrift ook in deze rubriek? Mail naar de rubrieksredacteurs Annemijn Aarts en Rafli van de Laar via ntog@gaw.nl

Het belang van preventie en tijdige behandeling van CIN en cervixcarcinomen

dr. N.E. Simons, drs. M.A. Lugthart

Dankzij het bevolkingsonderzoek en de vaccinaties tegen het humaan papillomavirus (HPV) kunnen veel cervixcarcinomen voorkomen worden. Desondanks worden in Nederland jaarlijks meer dan vijfduizend vrouwen gediagnosticeerd met een voorloperstadium van cervixcarcinoom (cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) graad 2-3) en meer dan 850 vrouwen met een cervixcarcinoom.¹ Daarom zullen we in deze UNO de lopende studies bespreken die tot doel hebben de screening en de behandeling van zowel CIN2-3 als cervixcarcinoom te verbeteren.

In samenwerking met M. Schaafsma (arts-onderzoeker, Antoni van Leeuwenhoek)

De cervix uteri bestaat uit ectocervix, bekleed met meermalagig plaveiselcelepitheel, en de endocervix, bekleed met eenlagig cilinderepitheel. De grens tussen deze delen heet de squamocolumnaire junctie (SCJ). De plaats van de SCJ verschuift onder invloed van leeftijd en hormonen, waarbij cilinderepitheel wordt vervangen door metaplastisch plaveiselcelepitheel. Deze zogenoemde transitiezone bevat basaalcellen die kwetsbaar zijn voor verandering en waar, voornamelijk bij aanwezigheid van een HPV-infectie, abnormale celgroei kan ontstaan. Bij 20% van de vrouwen ontstaan er CIN-laesies welke binnen een jaar geklaard worden. Echter in 2-5% van de vrouwen zullen deze CIN-laesies uitmonden in hooggradige CIN-laesies dan wel cervixcarcinoom.

Er zijn meer dan tweehonderd typen HPV, met type 16 en 18 als meest voorkomende verwekkers van cervixcarcinomen (70%). Sinds 2009 is vaccinatie tegen HPV opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma en sinds 2022 krijgen alle jongens en meisjes van tien jaar en ouder een uitnodiging voor

deze vaccinaties. Het vaccin beschermt voor ongeveer 95% tegen langdurige infecties met HPV type 16-18.

De standaardbehandeling van CIN2 of -3 is een liseexcisie ofwel LLETZ (Large Loop-excision of the Transformation zone).² Er zijn echter twee nadelen.

Allereerst kunnen er na een LLETZ nog regelmatig recidief CIN2-3 laesies optreden. In de **VACCIN-studie** wordt daarom onderzocht of een gelijktijdige HPV-vaccinatie het recidiefpercentage verkleint. Een tweede nadeel van een LLETZ is de toegenomen kans op zwangerschapscomplicaties, zoals een vroeggeboorte.³ Als alternatief kunnen vrouwen met een kinderwens en een CIN2-3 laesie behandeld worden met imiquimod.² In de **PRedICT-TOPIC-studie** wordt onderzocht of er van tevoren voorspeld kan worden welke vrouwen baat zouden hebben van een behandeling met imiquimod.

De behandeling van cervixcarcinoom hangt af van het International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018 stadium.⁴ Indien de opzet curatief is, bestaat de behandeling primair uit chirurgie, radiotherapie of een combinatie van radiotherapie met chemotherapie of hyperthermie. Indien het een laagstadium cervixcarcinoom betreft met de wens tot behoud van fertilititeit, zijn er ook fertilititeitsparende opties. Echter, hoe radicaler de resectie van de cervix en parametria, hoe kleiner de kans op zwangerschap en hoe groter de kans op vroeggeboorte. In de **CONTESSA/NEOCON-F-studie** wordt bij FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoompatiënten onderzocht of zij een minder radicale oncologische resectie kunnen krijgen na neoadjuvante chemotherapie. Voor hoogstadium cervixcarcinomen wordt als behandeling chemoradiatie aanbevolen. Naast de medische behandeling is het tot slot ook belangrijk om rekening te houden met de

psychologische factoren. In de **DICE-studie** worden de psychologische klachten en ervaringen van patiënten met cervixcarcinoom onderzocht. Hierna volgt een uitgebreidere bespreking van de lopende studies.

VACCIN-studie

R.L.O. van de Laar (gynaecoloog-oncoloog, ErasmusMC)

Vaccinatie met het HPV-vaccin op het moment van operatieve verwijdering van de CIN-afwijking zal het risico op herhaling van CIN-afwijkingen bij niet-gevaccineerde vrouwen verminderen - als gevolg van een verhoogde immuunrespons of bescherming tegen nieuwe HPV-infecties. Deze vaccinatie zal ook het risico op andere HPV-geïnitieerde kankers verminderen. De behandeling van vrouwen met een CIN-afwijking wordt daardoor effectiever en kosten-efficiënter.

De VACCIN-studie (Adjuvant VACCination against HPV in surgical treatment of CIN lesions, a Randomised Controlled Trial) is een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie die onderzoekt of aanvullende HPV-vaccinatie naast een LLETZ effectief is bij vrouwen met een CIN2-3. De huidige behandeling van CIN2-3 middels LLETZ heeft een recidiefpercentage van 8-15%. Met name multi-pele LLETZ-behandelingen kunnen zwangerschapsproblemen zoals vroeggeboorte veroorzaken³, daarnaast is het haalbaar om te controleren of behandelen belastend. De hypothese is dat indien naast de LLETZ ook gevaccineerd wordt tegen HPV, de kans op recidief CIN bij niet-gevaccineerde vrouwen wordt verkleind, doordat er een verhoogde immuunrespons optreedt en bescherming biedt tegen nieuwe HPV-infecties. De HPV-vaccinatie zal ook het risico op andere HPV-geïnitieerde kankers verminderen. De behandeling van vrouwen met een CIN-afwijking

Tabel 1. Overzicht studies gynaecologische oncologie met betrekking tot CIN en cervixcarcinoom

Studie	Design	Vraagstelling	Primaire uitkomstmaat	Inclusies
VACCIN	Placebogecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde studie	Is vaccinatie tegen HPV effectief bij vrouwen met een CIN 2-3, waarbij ook een LLETZ wordt verricht?	Recidief CIN2 of 3 na 24 maanden follow-up	800 patiënten, inclusies klaar
PRedICT-TOPIC	Prospectieve multicenter cohortstudie	Kan er van te voren voorspeld worden bij welke vrouwen met CIN2-3 Imiquimod effectief gaat zijn?	Associatie klinische en pathologische reactie op behandeling, valideren van biomarker CIBI in voorspellen van werkzaamheid.	98 van de 410, studie tijdelijk gestopt i.v.m. leveringsproblemen
CONTESSA/NEOCON-F	Prospectieve multicenter cohortstudie	Is met behulp van neoadjuvante chemotherapie een minder radicale oncologische resectie mogelijk voor patiënten met FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom en kinderwens?	Fertiliteitsbesparende behandeling (chemotherapie en operatie)	13 van de 90 (40 in NL)
DICE	Prospectieve observationele studie met 2 jaar follow-up	Wat is de mate van distress bij patiënten en partners bij cervixcarcinoom behandeling en hoe is het verloop over tijd?	Distress, follow-up tot 2 jaar	85 van de 200

wordt daardoor effectiever en kosten-efficiënter. In de VACCIN-studie zijn inmiddels ruim achthonderd vrouwen geïncludeerd en de onderzoekers wachten nu op de resultaten. De ene helft van de geïncludeerde vrouwen heeft op drie momenten een HPV-vaccinatie met Gardasil-9 ontvangen en de andere helft drie placebo-injecties. De primaire uitkomstmaat is het recidief CIN2 of 3 na 24 maanden follow-up van de primaire behandeling. De verwachting is dat na de zomer van 2024 er een antwoord komt of een aanvullende HPV-vaccinatie tijdens een behandeling effectief is om een recidief CIN te voorkomen.

Recent hebben gynaecologen Heleen van Beekhuizen en Ralf van de Laar van de afdeling Gynaecologische Oncologie een grote beurs van KWF gekregen ter waarde van 1.235.750,30 euro voor een studie naar HPV-vaccinatie bij patiënten met een behandeling voor vulvaire HSIL, een voorstadium van vulvacarcinoom. Ze gaan een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie doen om te kijken of vaccinatie de behandeling van HSIL verbetert.

PRedICT-TOPIC

C.L.P. Muntinga (arts-onderzoeker, Catharina Ziekenhuis)

De behandeling van CIN2-3 (cHSIL)

met imiquimod crème (Aldara) is opgenomen in de richtlijn voor vrouwen in de fertiele levensfase als alternatief voor de LLETZ gezien het verhoogde risico op een vroeggeboorte.³ Imiquimod is een intensieve behandeling van zestien weken, met een effectiviteit van ongeveer 60%, waarbij één op vijf vrouwen stopt vanwege bijwerkingen.⁵ Selectie van vrouwen die reageren op imiquimod behandeling is van groot belang om onnodige blootstelling aan imiquimod en bijwerkingen te voorkomen. Hiervoor ontwikkelden Abdulrahman et al. de cHSIL Immune Biomarker for Imiquimod (CIBI), waarmee voorspeld kan worden of iemand wel of niet gaat reageren op imiquimod. Het voorspellen van reactie op imiquimod kan helpen in counseling en individualisatie van behandeling van CIN2-3. De CIBI is gebaseerd op het immuuninfiltraat in cervicale biopten afgenomen voorafgaand aan de behandeling met een goed onderscheidend vermogen in een cohort van 35 patiënten (ROC AUC van 0,95 ($p < 0,0001$), PPV 95%, NPV 90%).⁶ Om de CIBI te valideren als predictieve biomarker voor therapie respons op imiquimod in cHSIL, is de PRedICT-TOPIC-studie gestart. De PRedICT-TOPIC is een real-life, prospectieve multicenter studie in zestien zie-

kenhuizen waarmee de CIBI in een groot cohort van in totaal 410 patiënten wordt gevalideerd. Er zijn drie verschillende groepen: 1) 310 patiënten met een primaire cHSIL die kiezen voor behandeling met imiquimod, 2) 50 patiënten met een residu/recidief cHSIL die kiezen voor imiquimod na een eerdere LLETZ, 3) 50 patiënten met een primaire CIN2 die kiezen voor een expectatief beleid om te evalueren of de CIBI ook toegepast kan worden als biomarker voor spontane regressie binnen twee jaar. Patiënten kiezen zelf welke behandeling zij wensen en worden behandeld volgens de richtlijn en reguliere cytologische follow-up. De therapietrouwheid, bijwerkingen en langetermijneffectiviteit van imiquimod tot vijf jaar worden geëvalueerd. Daarnaast wordt het effect van het vaginale microbiom op klinische (spontane) regressie en op de samenstelling van immuuninfiltraten bepaald. Op dit moment zijn er 98 patiënten geïncludeerd en staat de studie tijdelijk on hold vanwege landelijke leveringsproblemen met imiquimod. De onderzoekers verwachten in de zomer de studie weer te kunnen openen voor inclusies.

CONTESSA/NEOCON-F

M. Schaafsma (arts-onderzoeker, Antoni van Leeuwenhoek)

De CONTESSA/NEOCON-F studie is opgezet om te onderzoeken of met behulp van neoadjuvante chemotherapie een minder radicale oncologische resectie mogelijk is voor patiënten met FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom en een kinderwens.

Voor deze studie komen vrouwen jonger dan 40 jaar in aanmerking die gediagnosticeerd zijn met een FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom en die een wens hebben tot het behoud van hun fertiliteit. De diagnose bij deze vrouwen wordt gesteld op basis van een biopt in plaats van een LLETZ en de tumorgrootte moet bij aanvang van de behandeling >2 cm en ≤4 cm zijn. Voordat vrouwen kunnen deelnemen, zullen zij eerst een volledige lymfadenectomie moeten ondergaan om de aanwezigheid van lymfekliermetastasen uit te sluiten. Als vrouwen voldoen aan de inclusiecriteria, zullen zij worden behandeld met drie cycli neoadjuvante chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) gedurende negen weken. Vervolgens wordt de tumorrespons geëvalueerd door middel van een MRI-scan en colposcopie. Indien de tumor kleiner dan 2 centimeter is geworden, wordt een beperkte fertiliteitssparende operatie (een conisatie of portio-amputatie) verricht, waarbij het parametrium niet wordt verwijderd. Door het parametrium niet te verwijderen wordt verwacht dat de kans op zwangerschap verbetert. Indien de tumor groter blijft dan 2 centimeter, zal de behandelend arts de vervolgbehandeling bepalen, die (vrijwel altijd) niet fertiliteitssparend zal zijn. Alle studiedeelnemers worden drie jaar gevolgd. De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is het percentage vrouwen die een fertiliteitssparende behandeling met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een beperkte fertiliteitssparende operatie krijgt. Daarnaast worden ook de oncologische uitkomsten, zoals het recidiepercentage, geëvalueerd. Om de oncologische veiligheid te garanderen zal de studie worden gestaakt indien er meer dan 10% recidieven optreden.

In totaal zullen negentig patiënten wereldwijd aan de CONTESSA/NEOCON-F-studie meedoen, van wie veertig in Nederland. De eerste dertien patiënten zijn reeds geïncludeerd.

DICE

N.P.M. Ezendam (senior onderzoeker, Integraal Kankercentrum Nederland en Tilburg Universiteit)

Cervixcarcinoom gaat vaak gepaard met psychosociale klachten zoals 'distress', een verzamelterm voor angst en depressieve klachten. Zowel gedurende de behandeling als vele jaren daarna. In dit onderzoek wordt gekeken naar de mate van distress bij patiënten en partners en het tijdsverloop. Wie lopen het grootste risico op distress-klachten en kunnen we ook beschermende factoren vinden? Met deze kennis hopen de onderzoekers in een vroeger stadium betere ondersteunende zorg te kunnen bieden aan vrouwen of stellen die hier behoefte aan hebben.

Zowel vragenlijsten als objectieve maten om de uitkomsten en voorspellende factoren te bepalen worden gebruikt. Onder andere wordt cortisol gemeten in haarplukjes, om chronische stress van voor de diagnose te bepalen en dit over een tijdsperiode te kunnen volgen. Met een Fitbit wordt beweging en slaap gemeten om te bekijken of beweging beschermt en slaapproblemen een rol spelen. Inflammatie wordt onderzocht via bloedsamples. Naast deze 'nieuwe' meetmethodes worden er dezelfde vragenlijsten gebruikt als in PROFIEL, een wetenschappelijk onderzoek dat sinds 2004 kijkt naar kwaliteit van leven bij mensen die kanker hebben of hebben gehad. Deze vragenlijsten meten kwaliteit van leven, zelfbeeld, seksualiteit en kwaliteit van de relatie. Deelnemende ziekenhuizen (Catharina, Amphia, UMCU, Radboudumc, Maastricht UMC en UMCG) includeren patiënten en via PROFIEL worden patiënten twee jaar gevolgd, waarbij ze in totaal vier keer een vragenlijst invullen en deelnemen aan de verschillende metingen. Tevens worden partners uitgenodigd voor deelname. Er zijn om dit moment 85 patiënten geïncludeerd.

Referenties

1. Monitor bevolkingsonderzoek baarmoederskanker 2021. Integraal Kankercentrum Nederland en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
2. Richtlijnen CIN, AIS, VIN. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijndatabase 2021.
3. Loopik DL, van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger LFAG, van Kemenade FJ, Siebers AG. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med.* 2021 Jun 4;18(6):e1003665. doi: 10.1371/journal.pmed.1003665. PMID: 34086680; PMCID: PMC8213165
4. CGOA. Cervixcarcinoom. Richtlijnen voor onderzoek en behandeling van maligne tumoren van de cervix. 2020;2020(2):1-20. Available from: <https://www.cgoa.nl/wp-content/uploads/2020/11/Cervixcarcinoom-protocol-2020-2.pdf>
5. Hendriks, N., Koeneman, M. M., van de Sande, et al (2022). Topical Imiquimod Treatment of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (TOPIC-3): A Nonrandomized Multicenter Study. *Journal of Immunotherapy*, 45(3), 180-186.
6. Abdulrahman, Z., Hendriks, N., J Kruse, et al (2022). Immune-based biomarker accurately predicts response to imiquimod immunotherapy in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Journal of immunotherapy of cancer*, 10(11), e005288.

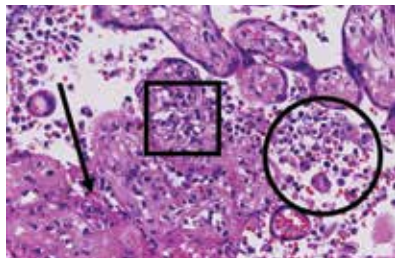
Chronische histiocyttaire intervillositis

dr. L. van der Meeren *perinataal patholoog, LUMC en Erasmus MC*
 dr. M.L.P. van der Hoorn *gynaecoloog-perinatoloog, LUMC*

Dit jaar biedt het NTOG ruimte aan een aantal casussen placentapathologie. Hierbij wordt kort een casus beschreven, gevolgd door beschrijving van de echoscopie, macroscopie en microscopie, alle verduidelijkt met foto's. Wilt u ook een casus insturen voor deze rubriek? Mail dan naar mlpvanderhoorn@lumc.nl

Casus

Een 30-jarige gezonde vrouw wordt in haar eerste zwangerschap verwezen bij twintig weken amenorroe in verband met een ernstige foetale groeirestrictie (FGR) met flowafwijkingen. Bij genetisch onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden. Gezien de ernst van de groeivertraging wordt bij 23 weken de zwangerschap afgebroken. Er wordt een dochter geboren van 265 gram. Het histologisch onderzoek van de placenta laat chronische histio-



Figuur 1. Histologie van het placentarenchym met CHI in de maternale ruimte (cirkel), chronische villitis in de foetale vlok (vierkant) en perivilleus fibrine (pijl)

cytaire intervillositis (CHI) zien. Hierna maakt zij zeven miskramen door, bij een termijn van ongeveer tien weken, waarbij met pathologisch onderzoek CHI herhaaldelijk werd vastgesteld.

Echoscopie

Echoscopisch onderzoek kan CHI niet opsporen, behoudens dat er tekenen worden gezien van FGR.

Pathologie

De placenta was bij 23 weken te licht (120 gram, onder de P10) met een normale maturatie en diffuus verspreid een infiltraat van CD68 positieve macrofagen met bijmenging van enkele CD3 positieve lymfocyten in de maternale ruimte tussen de foetale vlokken (figuur 1, cirkel). Ook zijn er vlokken met perivilleus fibrine (figuur 1, pijl) en geen infiltraat in de vlokken (foetale zijde), dat gezien kan worden bij een chronische villitis. In de miskramen werd een vergelijkbaar beeld gezien met macrofagen in de maternale ruimte met hierbij gering perivilleus fibrine zonder villitis.

Conclusie

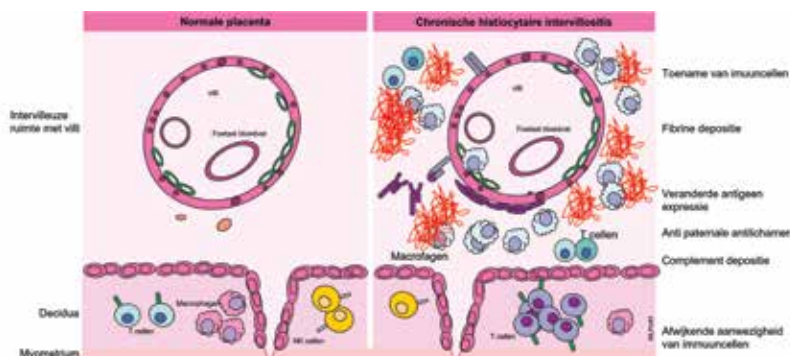
Para 1-1, zeven miskramen en een zwangerschapsafbreking bij 23 weken alle het gevolg van een disfunctionerende placenta op basis van een CHI met perivilleuze fibrine deposities.

Achtergrond

De patiënt die na een gecompliceerd verlopen zwangerschap de diagnose CHI in de placenta krijgt, heeft een onzekere obstetrische toekomst. CHI is een zeldzame (zes op de tienduizend zwangerschappen) nog onbegrepen histopathologische afwijking in de placenta. CHI wordt gekenmerkt door infiltratie van maternale macrofagen in de maternale (intervilleuze) ruimte, die vaak gepaard gaan met fibrinedeposities (figuur 2). De trias CHI, perivilleus fibrine en chronische villitis zijn drie verschillende afwijkingen die in wisselende combinatie en verhouding kunnen voorkomen.¹ Differentiaal diagnostisch kan er gedacht worden aan een immunologische oorzaak of een infectie zoals bijvoorbeeld Entero-, Cocksackie- en SARS-CoV-2-virus. De diagnose kan nu alleen post partum gesteld worden. Herhalingskans van de afwijking varieert van 70% tot geen herhalingskans en is gebaseerd op de onderliggende oorzaak die histologisch beoordeeld kan worden.² Klinisch is deze bevinding geassocieerd met diverse zwangerschapscomplicaties zoals (herhaalde) miskramen, ernstige FGR en intra-uteriene foetale sterfte. Er is voorts nog geen bewezen therapie ter voorkoming van CHI in een volgende zwangerschap. Het LUMC is een erkend expertisecentrum voor patiënten met CHI. Patiënten kunnen worden verwezen voor een pre-conceptioneel adviesgesprek en/of revisie van de placentapathologie. Het beleid voor de toekomstige zwangerschap wordt gemaakt op basis van de adviezen van internationale experts.

Referenties

- Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. *Front Immunol.* 2022
- The severity of chronic histiocytic intervillitis is associated with gestational age and fetal weight. Bos M, Koenders MJM, Dijkstra KL, van der Meeren LE, Nikkels PGJ, Bloemenkamp KWM, Eikmans M, Baelde HJ, van der Hoorn MLP. *Placenta.* 2023



Figuur 2. Schematische weergave van een doorsnede van een normale placenta (links) en met CHI (rechts)



dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar
redacteurs

Jaarlijks meer dan honderd doodgeboortes à terme in Nederland door (onopgemerkte) placenta-insufficiëntie?

De focus in de klinische praktijk om placenta insufficiëntie en geassocieerde nadelige uitkomsten op te sporen ligt vooral bij foetussen met een geschat gewicht onder het 10^e percentiel (SGA). Maar is dit wel terecht? We weten dat bij late placenta-insufficiëntie de foetale groei nog binnen de 'normaalwaarden' kan vallen. Hoe zit het eigenlijk met de verdeling van sterfte en andere hypoxie-gerelateerde uitkomsten naar geboortegewichtpercentielen in de à terme periode? Dit onderzochten wij met behulp van PeriNed-data over de jaren 2015 tot en met 2019 in Nederland, waarbij bekende oorzaken van doodgeboorte als congenitale/chromosomale afwijkingen en diabetes geëxcludeerd werden. In deze periode waren er ongeveer 685 duizend eenlingzwangerschappen en 729 doodgeboortes, wat neerkomt op ongeveer 150 doodgeboortes per jaar. Zoals verwacht was de kans op doodgeboorte en andere slechte uitkomsten het grootst bij 'kleine' foetussen (gewicht <p10), en nam deze kans geleidelijk af bij hogere geboortegewichtpercentielen. De

minste doodgeboortes traden op rond het 90^e percentiel. In absolute aantallen zagen we de meeste sterftes en slechte uitkomsten bij kinderen met een normaal geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (figuur 1). Een klein deel van de intrapartum en postpartum doodgeboortes kunnen verklaard worden door zeldzame oorzaken als navelstrengprolaps, abruptio placentae et cetera. Dit is helaas niet allemaal te achterhalen in PeriNed. Onze hypothese is dat in de meeste gevallen van à terme doodgeboorte een verminderde placentafunctie een grote rol speelt, misschien of zelfs waarschijnlijk bij meer dan honderd zwangerschappen per jaar. Dat past ook bij de graduele verdeling over de geboortegewichtpercentielen. 70% van de doodgeboortes gebeurden dus bij kinderen met een 'normaal' gewicht. Dit laat allereerst zien dat we waarschijnlijk redelijk goed zijn in het tijdig geboren laten worden van de kinderen die herkend zijn als 'te klein' en een placentaprobleem hebben. Maar het laat helaas ook zien dat we nog veel beter moeten worden in het herkennen van de kinderen die niet 'te klein' zijn, maar wel risico lopen door een verminderde placentafunctie rond de uitgerekende datum. Omdat de uitingen van placenta-gerelateerde foetale groeirestrictie in de à terme

periode subtiel zijn, komen deze foetale sterftes vaak plots en onverwacht.

De huidige studie is niet bewijzend, maar de getallen en het verdelingspatroon onderbouwen de hypothese. Het wordt steeds duidelijker dat de focus op de grootte van een kind alleen onvoldoende is. Naast dat er meer onderzoek naar andere placentamarkers nodig is om de foetus at risk te herkennen, is algemene bewustwording van het feit dat foetussen met een 'normaal' geschat gewicht kunnen lijden aan placenta insufficiëntie van groot belang.

S.E. Damhuis

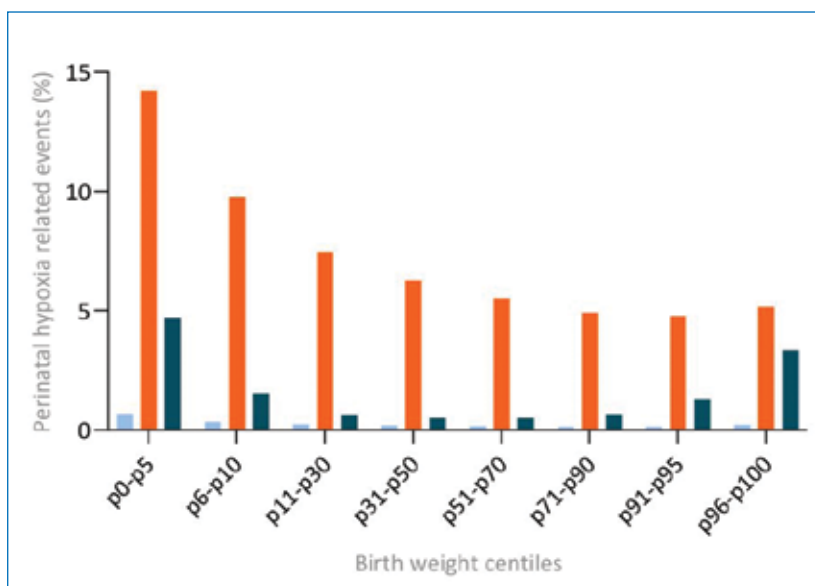
Referentie

1. Damhuis, S. E., Kamphof, H. D., Ravelli, A. C., Gordijn, S. J., & Ganzevoort, W. J. (2023). Perinatal mortality rate and adverse perinatal outcomes presumably attributable to placental dysfunction in (near) term gestation: A nationwide 5-year cohort study. *Plos one*, 18(5), e0285096.

Zwanger worden na primaire behandeling borstkanker: is onderbreken adjuvante endocriene therapie veilig?

Vrouwen in de vruchtbare levensfase die primair behandeld zijn voor hormoonreceptorpositieve borstkanker, gebruiken vaak nog vijf tot tien jaar adjuvante endocriene therapie ter vermindering van de kans op een recidief (locoregionaal of op afstand). Op het moment dat er een zwangerschapswens is in deze groep vrouwen zijn er zorgen ten aanzien van een verhoogde kans op recidief: door de zwangerschap zelf, maar ook door het tijdelijk moeten onderbreken van de adjuvante endocriene therapie. Tot nu toe ontbraken prospectieve gegevens over het risico op recidief bij deze patiëntengroep. Recent werden de uitkomsten van de The POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) gepubliceerd in NEJM.² Partridge et al. includeerden 516 vrouwen die tijdelijk hun adjuvante endocriene therapie wilden staken om

Figuur 1. De incidentie van hypoxie-gerelateerde uitkomsten naar geboortegewicht percentielen van neonaten geboren tussen de 36+0 en 41+6 weken in Nederland (2014-2018)



zwanger te worden. De vrouwen moesten 42 jaar of jonger zijn, behandeld voor stadium I, II of III hormoonreceptorpositieve borstkanker en ten minste achttien en maximaal dertig maanden adjuvante endocriene therapie hebben gebruikt. De therapie mocht maximaal twee jaar worden gestopt en fertiliteitsbehandelingen waren toegestaan. De mediane follow-up was 3,4 jaar. In totaal werd 74 procent van de patiënten zwanger. De derdejaars incidentie van recidief borstkanker was 8,9% (95% confidence interval [CI], 6,3 to 11,6) in de groep vrouwen die endocriene therapie stakten en 9,2% (95% CI, 7,6 to 10,8) in een extern controlegroep (absolute difference, -0,2 percentage points; 95% CI, -3,1 to 2,8). Het percentage vrouwen dat na de zwangerschap de therapie niet hervatte was 15,4%, zoals verwacht. De resultaten van deze prospectieve studie zijn bemoedigend. Er zijn echter ook een aantal kanttekeningen: korte follow-up duur, mogelijk inclusie van meer 'gezonde' patiënten die op voorhand al een kleinere kans op recidief hebben en het betreft geen gerandomiseerde studie. Een langere follow-up duur is nodig om met meer zekerheid te kunnen concluderen dat het onderbreken van adjuvante endocriene therapie om zwanger te worden zonder risico is. *RvdL*

Referentie

- Ann H. Partridge et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:1645-1656.

Vaccinatie van zwangeren tegen RSV: de Matisse-studie

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) zorgt er elke winter weer voor dat de kinderafdelingen en kinder intensive care vol liggen met zuigelingen met een ernstige luchtweginfectie veroorzaakt door dit virus. Een recente studie laat zien dat in Europa 1 op de 56 (1,8%) voorheen gezonde, à terme geboren zuigelingen in het eerste levensjaar wordt opgenomen met een RSV-infectie. Het merendeel van deze zuigelingen is jonger dan 6 maanden.

Enkele weken geleden zijn de resultaten van de Matisse studie gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.³ In deze dubbelblinde fase 3 maternale vaccinatiestudie werden 7358 zwangeren, één op één gerandomiseerd voor een bivalent RSV prefusie F eiwit-based vaccin of voor placebo. De RCT vond wereldwijd plaats in achttien landen, waaronder Nederland (WKZ/UMC Utrecht, Diaconessenhuis Utrecht, Spaarne Gasthuis Hoofddorp). De uitkomsten van de interim-analyse van 7128 kinderen laat zien dat het vaccin effectief is in het voorkomen van een ernstige 'medically attended' RSV-infectie bij zuigelingen in de eerste 90 dagen (vaccineffectiviteit 81,8%, 99,5% BI 40,6-96,3). Dit effect houdt aan tot 180 levensdagen (0,5% versus 1,8%, vaccineffectiviteit 69,4%, 97,58% BI 44,3-84,1). Het voorkomen van (ernstige) bijwerkingen/nadelige effecten bij moeder en kind was vergelijkbaar tussen de placebogroep en de groep die het vaccin had gekregen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan het vaccine gerapporteerd. Deze uitkomsten betekenen dat er nu een effectief maternaal vaccin is dat

jonge zuigelingen beschermt tegen ernstige RSV-infectie en dat waarschijnlijk op korte termijn ook in Nederland te verkrijgen zal zijn. Een beperking van dit onderzoek is dat de effectiviteit van het vaccin niet is vastgesteld om RSV-infectie bij prematuren te voorkomen. Het aantal te vroeg geboren kinderen was te klein om hier een uitspraak over te doen. Naast maternale vaccinatie is daarom ook immunisatie met een langwerkende monoclonale antistof tegen RSV voor zuigelingen geregistreerd (nirsevimab). Een eenmalige injectie aan het begin of tijdens het RSV-seizoen beschermt de zuigeling gedurende vijf maanden tegen ernstige RSV-infecties. De Gezondheidsraad zal in het komende jaar beslissen of en op welke manier deze nieuwe vormen van RSV-preventie geïmplementeerd zullen worden.

J. Wildenbeest, L. Bont

Referentie

- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.

Antwoorden Gynfeud 22



Antwoord op vraag 1: b

Er is een tympanische temperatuurmeting gedaan. Tympano is een voorvoegsel in woordverbindingen met betrekking tot de trommelholte. Tympanon is de trommelholte. De trommelholte is de ruimte achter het trommelvlies en bevat de gehoorbeentjes. Maar in werkelijkheid wordt de temperatuur gemeten van het trommelvlies. In de oorthermometer zit een infraroodsensor. Infraroodstraling is voor ons waarneembaar als warmte. De sensor scant de warmte van het trommelvlies en zet dit om in een digitale waarde voor de lichaamstemperatuur.

Antwoord op vraag 2: d

Signa betekent schrijf (de instructie die aangeeft wat minimaal op het etiket vermeldt moet worden). Usus cognitus betekent: gebruik bekend.

