

ntog 08

2025

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met onder andere:

Themakatern Foetale interventies en innovaties // 'Hoe doen jullie dat?' - Een landelijke appgroep voor het delen van praktijkvariatie // Samenvatting resultaten VACCIN-studie // Foetus als subject, zwangere vrouw als object // Zwangerschapscholestase bij gebruik van thiopurines: een signaal om alert op te zijn

PostNL - Port betaald



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

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
 M.H. Mochtar, voorzitter deelredactie VPG
 F. Vernooij, rubrieksredacteur Ob Gyn
 R. van de Laar, rubrieksredacteur Ob Gyn
 J. Van Amesfoort, 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
 D. Voormolen, rubrieksredacteur Kunstsalon
 M.J. Janssen, illustrator

LEDEN DEELREDACTIES

N.O. Alers, gynaecoloog
 R. Bosgraaf, gynaecoloog, perinatoloog
 F.H. Heida, perinatoloog
 F. Hinten, fellow gynaecologische oncologie
 J. Horenblas, gynaecoloog
 C.H.J.R. Jansen, aios gynaecologie
 R.L.M. Kurstjens, gynaecoloog
 L.L. van Loendersloot, gynaecoloog
 A.M. van Oers-Zandvliet, gynaecoloog
 P. Schut, aios gynaecologie
 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 € 224,-. Studenten € 98,-. Klinisch verpleeg-
 kundigen, lid van de NVOG € 98,-. Buitenland € 326,-
 Studenten buitenland € 162,-.
 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

2.000 ex., 8 x per jaar.
 NTOG vol.139#1 verschijnt 14 februari 2026.

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

Aline Thomassen, zonder titel (2008)

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Ryego*
 Gedeon Richter | *Ryego Advertorial*
 Gedeon Richter | *Drovelis*
 COBRA dagen 2026
 Besins Healthcare | *Utrogestan*

ISSN 0921-4011

Inhoud

- Gasteditorial**
360 'Waar wetenschap en zorg elkaar ontmoeten, ontstaan de wonderen van morgen'*
 dr. Olivier W.H. van der Heijden
- Bestuur NVOG**
361 Over dankbaarheid, vertrouwen en dilemma's
 dr. Wouter Meijer
- In het kort**
362 Rubriek Gynfeud gestopt, Jan Lind bedankt | Kunstsalon | O wee
- In memoriam**
363 Marlies Bongers
 namens de gynaecologen en oud-gynaecologen van Máxima MC
- Koepel Gynaecoloog & Maatschappij**
364 Culturele pijnbeleving?
 Ikram El-Bouyahyaoui, Sitaya A.M. Zomer
- Concreto**
365 Wisseling van de VAGO-wacht
 Jojanneke van Amesfoort, MSc, Milou Bensink, MSc
- Ingezonden**
366 Reactie op 'Casus: Uterus incarcerata als oorzaak van urineretentie tijdens de zwangerschap'
 mr. drs. Henry Dommerholt
- Ingezonden**
367 Reactie op 'Casus: Uterus incarcerata' en 'Gynfeud 40'
 drs. Andreas L. Thurkow
Reactie van de auteurs
- Moeders van Morgen**
368 Zwangerschapscholestase bij gebruik van thiopurines: een signaal om alert op te zijn
 dr. Maartje Conijn, Annerose van der Mijle, MSc., Miranda van Tuyl, MSc.
- Gynaepicture**
371 Atypische oorzaak van urineverlies bij een jonge vrouw
 Daan J. Verhoeven*, Clare S. de Jong*, dr. Ilse Hofmeester *et al.*
- Themakatern Foetale interventies en innovaties**
- 376 Kunstmatige intelligentie in de prenatale echoscopie: huidige stand van zaken en toekomstige uitdagingen**
- 379 Virtual reality in de klinische praktijk van prenatale screening en diagnostiek**
- 382 Wat kunnen we aan innovaties verwachten bij de foetale chirurgie?**
- 386 Ontwikkelingen in foetale bewaking antepartum: van mens naar computer, van Doppler naar ECG**
- 390 Ontwikkelingen in foetale bewaking antepartum: van mens naar computer, van Doppler naar ECG**
- 393 Innovaties bij de foetale therapie voor spina bifida**
- 397 Congenitale hernia diafragmatica (CHD): perspectief vanuit de CHD-expertisecentra Rotterdam en Nijmegen**
- Oorspronkelijke artikelen**
400 'Hoe doen jullie dat?' - Een landelijke appgroep voor het delen van praktijkvariatie
 drs. Matthijs van der Garde, dr. Koen L. Deurloo, drs. Steven Giesbers *et al.*
- 403 Samenvatting resultaten VACCIN-studie**
 Ralf van de Laar, MD, dr. Ward Hofhuis, dr. Ruben Duijnhoven *et al.*
- 406 Is het B1?**
- Column**
408 De beller is sneller dankzij de vitale drie van de telefonie
 Marit de Vos
- Hora est**
409 The placental blueprint: pathology and fetal growth restriction
 Mauritia Marijnen
- Zuiderland & Janssen**
410 Foetus als subject, zwangere vrouw als object
 drs. Marcel Zuiderland
- Richtlijn Uitgelicht**
412 Oriënterend fertiliteitsonderzoek
 dr. A.A. de Ruigh, dr. A.W. Kastelein
- OB GYN**
414 Vergelijking uitkomsten fertiliteitsparende behandeling met (radicale) hysterectomie bij patiënten met cervixcarcinoom | Big brother AI
 dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar

‘Waar wetenschap en zorg elkaar ontmoeten, ontstaan de wonderen van morgen’*

dr. Olivier W.H. van der Heijden *gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc Amalia kinderziekenhuis Nijmegen, voorzitter deelredactie perinatologie*

Het themakatern van deze editie gaat over foetale interventies en innovaties in de hedendaagse obstetrie. U raadt het al: ook de verloskunde ontsnapt niet aan de opmars van kunstmatige intelligentie en grensverleggende technieken. Artificial intelligence (AI) en *big tech* zijn niet meer voorbehouden aan het bedrijfsleven. Ze duiken ook op in ons vak. Ze bieden nieuwe inzichten en mogelijkheden, en helpen ons, bewust of onbewust, bij het maken van belangrijke behandelingskeuzes. Foetale interventies worden vaker toegepast in de verloskunde, zo kennen we de bijzondere *artificial woomb* (beschreven in het themanummer vroeggeboorte 2024) en worden de ontwikkelingen binnen de intra-uteriene foetale chirurgie steeds uitdagender. In het themakatern geeft de deelredactie perinatologie een overzicht van enkele lopende projecten van Nederlandse bodem die deze ontwikkelingen belichten. Ze geven een beeld van wat er allemaal mogelijk is en waar de ontwikkelingen ons naar toe brengen, landelijk als ook internationaal.

De nieuwste ontwikkelingen zijn vooral te vinden in de prenatale screening en foetale echoscopie. Kunstmatige intelligentie lijkt een veelbelovende methode om de prenatale diagnostiek verder te verbeteren: *deep learning* en patroonherkenning van complexe aandoeningen, detectie van foetale afwijkingen en geautomatiseerde metingen behoren tot de mogelijkheden, maar onderzoekers uit het Groningen UMC (Brinkman *et al.*) wijzen op de klinische en juridische uitdagingen. AI rukt verder op in de foetale bewaking, zoals valt te lezen in een Amsterdam-Groningen innovatieproject ingebracht door Bruins *et al.*. Om de interpretatie van het antepartum CTG te verbeteren worden de computer-geassisteerde CTG-analyse als ook de niet-invasieve

foetale ECG beschreven. Met de inbreng van kunstmatige intelligentie hoopt men de foetale bewaking verder te verbeteren, maar de auteurs wijzen terecht op de nog potentiële tekortkomingen. Vanuit het Erasmus MC wordt 3D-VR (virtual reality) gepresenteerd waarbij Zandbergen *et al.* de toepassingen hiervan beschrijven die met name helpende kunnen zijn tijdens de counseling van aanstaande ouders. Tot slot leveren Kuijpers *et al.* een fraai overzicht van de nieuwste ontwikkelingen in de behandeling van zwangerschap-simmunitas dankzij FcRn-remmers. Deze techniek, bekend bij myasthenia gravis, biedt onder meer perspectief in de behandeling van de hemolytische ziekte van foetus en pasgeborene (HZFP) maar ook bij foetale en neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT).

Foetale interventies zijn in de basis niet nieuw. Denk bijvoorbeeld aan de in Leiden uitgevoerde intra-uteriene transfusies bij rhesusantagonisme of de laserbehandelingen bij monochoriale gemellen. Maar er is meer op dit gebied. Vanuit het Erasmus MC beschrijven DeKoninck *et al.* de nieuwste ontwikkelingen in de intra-uteriene chirurgie voor de behandeling van foetale spina bifida, zowel landelijk, Europees als ook internationaal. Vanuit het LUMC beschrijven Slaghekke *et al.* de bestaande foetoscopische als de openchirurgietechnieken, maar ze blikken ook verder de toekomst in met een beknopt overzicht van genetische en stamceltransplantatiemethoden, en wijzen terecht op ethische dilemma's en maatschappelijke vraagstukken. Tot slot geven Robin van der Lee, neonatoloog in het Radboudumc Amalia kinderziekenhuis, en diens collega Suzan Cochius uit het Erasmus MC, een kort overzicht van de verwachte neonatale prognose van de foetale congenitale hernia diafragmatica

(CHD) aan de hand van internationaal onderzoek, en beschrijven vanuit hun perspectief hoe CHD na de geboorte behandeld kan worden.

Het mag duidelijk zijn dat er veel bewegingen zijn in foetale interventies en innovaties. Sleutelwoorden zijn verwondering, ontwikkeling en samenwerking. Maar het is nog lang niet ideaal en er kleven nog belangrijke ethische en maatschappelijke issues aan. Maar feit is wel dat foetale interventies en innovaties fascinerend en hoopgevend zijn, de vooruitgang indrukwekkend is en de opmars van AI niet meer weg te denken valt. De innovaties zijn niet alleen technologische wonderen, maar ook tekenen van de immense vooruitgang die we maken in het combineren van wetenschap en zorg. Het idee dat we nu in staat zijn om prognoses te verbeteren voordat een kind überhaupt geboren is, is ongelooflijk inspirerend en biedt nieuwe mogelijkheden voor toekomstige generaties. Zijn hiermee de leerboeken van ons vak obsoleet geworden en zullen zij verdwijnen achter een stapel oude pillen in onze boekenkasten? Dat is niet waarschijnlijk. Uiteindelijk zal de basis aangeleerd moeten worden, zowel cognitief als op de werkvloer.

Namens de deelredactie perinatologie en in het bijzonder Fardou H. Heida (gynaecoloog-perinatoloog; Isala klinieken Zwolle, deelredacteur perinatologie) en Charlotte H.J.R. Jansen (aios gynaecologie; Amsterdam UMC, deelredacteur perinatologie) wens ik u veel leesplezier met dit themakatern.

* *'When science and healthcare meet, you'll see tomorrow's wonders.'* Stephen C. Rubin; *gynaecologisch oncoloog, University of Pennsylvania School of Medicine. Personal communication, 1996.*

Over dankbaarheid, vertrouwen en dilemma's

dr. Wouter Meijer *voorzitter NVOG*

Om te beginnen wil ik ook vanaf deze plek jullie allemaal heel hartelijk bedanken voor het vertrouwen dat jullie me hebben gegeven om het komende jaar voorzitter van onze prachtige vereniging te mogen zijn. Veel dank ook aan mijn voorganger Christianne de Groot die ongelooflijk veel voor de NVOG heeft betekend. Ook Harm de Haan en Milou Bensink, ontzettend bedankt voor al jullie waardevolle bijdragen. En natuurlijk een hartelijk welkom aan onze nieuwe bestuursleden Jojanneke van Amesoort, Jan Peter de Bruin en Steven Koenen. We zullen ons er als bestuur voor inzetten om alle uitdagingen die ons de komende tijd te wachten staan te overwinnen. En als positief ingesteld mens heb ik er alle vertrouwen in dat dat gaat lukken.

Eén van de uitdagingen waar we voor staan is de manier waarop we onze zorg organiseren, nu en in de toekomst. We staan voor zorg die toegankelijk, tijdig en kwalitatief goed is. Inderdaad, in die volgorde, want zorg die niet toegankelijk is, kan nooit kwalitatief goed zijn. In het verleden hebben we kwalitatief goed vaak op de eerste plek gezet, simpelweg omdat de zorg (meestal) goed toegankelijk en tijdig was. Maar dat laatste staat onder druk.

Daarom neem ik jullie even mee terug naar het Gynaecologisch congres. Drie dagen met veel enthousiaste deelnemers, mooie en indrukwekkende presentaties en veel stof tot nadenken. Super om te zien dat zo veel mensen (van deelnemers tot congresbureau en van commissie Gynaecologisch congres tot het NVOG-bureau) er opnieuw aan hebben bijgedragen om het congres tot een succes te maken. Extra leuk dit jaar was de interactie tussen de verschillende pijlers en koepels.

Op donderdag was schaarste in de zorg één van de hoofdthema's. Schaarste die wordt versterkt door diagnose-expansie. Schaarste die deels kan worden voorkomen door te de-implenteren (less is more). Schaarste die noopt om ons extra in te zetten voor passende zorg, ook al leidt passende zorg zeker niet altijd tot minder zorg.

Op vrijdag volgde ik vooral het programma van de pijler voortplantingsgeneeskunde. Prachtig om te zien welke gespecialiseerde zorg er op veel plekken in het land wordt aangeboden. Er spraken collega's aan wie ik de zorg voor mijn geliefden zonder enige twijfel toe zou vertrouwen. Mooi om de grote drang te zien om te blijven verbeteren, innoveren en onze wetenschappelijk kennis verder uit te breiden.

En toch knaagde het. Niet vanwege enige vermoedheid door de intensieve dagen en de feestavond op donderdag. Nee, het was het dilemma dat ik ervaarde. Hoe kunnen we schaarste combineren met uitstekende zorg? Hoe kunnen we individuele en collectieve gezondheidszorg verenigen? Hoe zorgen we dat de zorg aan zoveel mogelijk mensen ten goede komt, juist ook aan hen die minder in staat zijn om erom te vragen? Hoe zorgen we ervoor dat innovaties, die in eerste instantie misschien weinig bijdragen, de mogelijkheid krijgen om zich te ontwikkelen tot waardevolle behandelingen? En, minstens zo belangrijk, hoe (de)implenteren we binnen de complexe situatie van budgetten en fte-erkenningen in ziekenhuizen? Vragen waar niemand nog een goed antwoord op heeft. Vragen waar we mee aan de slag gaan, binnen de NVOG en daarbuiten. Dan gaat er een antwoord komen, daar heb ik alle vertrouwen in.

Rubriek Gynfeud gestopt, Jan Lind bedankt

In de vorige editie van *NTOG* verscheen de laatste GynFeud. De eerste Gynfeud

verscheen precies vijf jaar geleden, in editie 8 van 2020. We bedanken Jan Lind dat hij ons jarenlang taalkundig scherp hield op onze vaktaal.

NTOG Kunstsalon

Met de uitgerekenende bevaldatum in zicht kreeg Aline Thomassen te horen wat het zicht genadeloos verstoorde: het hartje klopt niet meer. Haar eerste kind was overleden nog voordat het geboren werd. Ze beviel van een levenloze zoon, Tarek. Hoe geef je aan zo'n ingrijpende verlieservaring betekenis? Het duurde een jaar voordat ze als beeldend kunstenaar weer in staat was om werk te maken. Ze legde haar ervaring vast in haar kunst.

Woorden schieten tekort om uitdrukking te geven aan de veelheid aan emoties en gedachten rondom het verlies van een baby. Woorden doen de complexiteit tekort. Aline schiep een eigen beeldtaal waar gelaagdheid, liefde, pijn en kracht samen komen. De schilderijen die ze maakte over het verlies van haar zoon (ze heeft er na nog twee dochters gekregen) hebben een enorme intensiteit en zijn heel aangrijpend als je ervoor staat. Wellicht om te beginnen al vanwege het formaat. De vrouwen zijn groot, ze krijgen van Aline letterlijk de ruimte. In dit werk zie je een vrouw met drie baby's om zich heen. De pijn en verscheuring wordt uitgedrukt. De fysieke verbinding met de kinderen is zichtbaar. Alle drie zijn ze even groot, even aanwezig, even verbonden. Het ongrijpbare krijgt hier vorm. Te midden van alles staat een vrouw die haar kracht behoudt. Een sterke onverstoorbare blik. Ze draagt haar ervaringen met zich mee, maar het definieert niet haar gehele persoon.

Dit werk kan ouders troosten, herkenning bieden of aanleiding geven om met elkaar in gesprek te gaan. Nog vaak hoor ik patiënten vertellen dat in hun omgeving het verlies, het kind, verzwegen wordt. Als we niet over de dood durven praten, blijven er troostende, steunende, verbindende dingen on gezegd. Als de juiste woorden er niet voor bestaan, kan de beeldtaal van kunst een beginpunt zijn.

In het Stedelijk Museum Schiedam is een prachtige tentoonstelling te zien over verlies, rouw en doorleven: 'Missen als een ronde vorm'. Een dapper onderwerp voor een tentoonstelling en confronterend kan het zijn maar toch vormen liefde, troost, zorgzaamheid en veerkracht een rode draad.

Rouwen is in wezen een creatief proces. Het gaat om het scheppen van betekenis. Rituelen spelen daarbij een belangrijke rol. Het zijn symbolische handelingen waardoor je thuis raakt in je nieuwe situatie. Ze veranderen het 'in de wereld zijn' in een 'thuis zijn' (Byung-Chul Han). Rituelen zijn in de tijd wat een woning in de ruimte is (Antoine de Saint-Exupéry). Daarnaast zijn metaforen van groot belang, ze verlenen tastbaarheid aan ongrijpbare, onzegbare ervaringen. Door iets anders te begrijpen wordt er betekenis gegeven. Overleden kinderen worden soms door ouders als engeltjes, sterretjes of vlinders voorgesteld. Zowel rituelen als metaforen komen vanuit verbeelding. Uitgerekend kunstenaars zijn goed in uiten via de verbeelding wanneer woorden tekortschieten. De troostende en zelfs helende kracht van kunstwerken die tot stand zijn gekomen vanuit een geleefde ervaring, zoals het indrukwekkende werk van Aline Thomassen, kan je ondervinden in deze tentoonstelling.

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



Owee

Bubbeltjesplastic

Tijdens een keizersnede wordt de pasgeborene, in bubbeltjesplastic verpakt, bij de ouders aan het hoofdeinde gelegd. In de operatiekamer is het namelijk koud. Als een baby uit het warme vruchtwater komt, ligt snelle afkoeling op de loer. Plastic is doeltreffende isolatie. Ik voer een keizersnede uit en de sfeer is uitermate relaxt. De aanstaande ouders hebben veel gevoel voor humor en alles verloopt als een zonnetje. Dan zie ik de vader, hogelijk verbaasd, naar zijn zoon kijken, die meteen in dat plastic wordt gerold. Hij vraagt: 'Wat gebeurt hier? Mijn kind gaat in bubbeltjesplastic?' 'Doen we voor de zekerheid', zeg ik plagerig, 'want af en toe laat ik er weleens eentje vallen.'

Martijn Bouma gynaecoloog, *Saxenburgh Medisch Centrum Hardenberg*

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.

Marlies Bongers, sprankelend ambitieus

namens de gynaecologen en oud-gynaecologen van Máxima MC

Op 26 oktober 2025 verloren we onze Marlies na een noodlottig ongeval. Het is nauwelijks te bevatten dat ze niet meer je kamer binnenkomt vol warmte, energie en levenslust. Marlies wilde het verschil maken en deed dat in de spreekkamer, op de operatiekamer, in de wetenschap, en vooral in de harten van de mensen om haar heen.

Na haar studie geneeskunde in Groningen en haar opleiding tot gynaecoloog aan de VU - een opleiding die ze zelf altijd omschreef als 'autodidactisch' - begon Marlies aan een carrière waarin ze keer op keer haar kop boven het maaiveld uitstak. Ze was de eerste aios die zwanger werd tijdens haar opleiding, en later de eerste vrouwelijke gynaecoloog in de maatschap van het St. Joseph Ziekenhuis in Veldhoven. Ze had toen niet kunnen bedenken dat ze meer dan dertig jaar verbonden zou blijven aan het St. Joseph Ziekenhuis dat later fuseerde tot Máxima Medisch Centrum. Ze noemde het 'heel suf' dat ze haar hele carrière op dezelfde plek had gewerkt - maar in dezelfde zin daaraan toevoegend dat ze wel deel uitmaakte van 'de allerleukste maatschap van het land'.

Marlies stond voor haar patiënten en haar vak. Ze maakte zich hard voor alledaagse vrouwenproblemen zoals hevige menstruaties, en pionierde op het gebied van minimaal invasieve chirurgie. De tweede generatie endometriumbiopsie zette zij op de Nederlandse kaart, en ze promoveerde op dit onderwerp. Haar gedrevenheid kende geen grenzen. Binnen de NVOG was ze actief bij onder andere de Commissie Cursorisch Onderwijs en jarenlang als voorzitter van de Pijler Gynaecologie. Ze was actief bij de European Society for Gynaecological Endoscopy, sectieredacteur gynaecologie voor het NTVG en editor bij diverse Europese tijdschriften. Ze richtte de legendarische onderzoeksgroep 'Moordvrouwen' op - jonge gedreven onderzoe-

kers die regelmatig aanschoven aan haar keukentafel in Waalre. Daar werd niet alleen wetenschap bedreven, maar ook gelachen, gedroomd en geïnspireerd.

Een mijlpaal in haar carrière was haar benoeming tot hoogleraar aan de Universiteit van Maastricht met als leeropdracht 'Benigne uteruspathologie'. Dit gaf een enorme boost aan de wetenschap. Marlies zag het niet alleen als een titel, maar ook als een kans om haar passie voor onderzoek en onderwijs verder uit te dragen. Ze begeleidde haar promovendi met een ongekende betrokkenheid. Marlies kende niet alleen hun onderzoeksplannen, maar was ook begaan met hun persoonlijke situatie. Ze steunde hen in wetenschappelijke uitdagingen én was er ook bij persoonlijke pieken en dalen. Na het afronden van promoties bleef ze warme contacten onderhouden. Als promovendus voelde je je familie. Haar energie en bevologenheid spreidden zich uit als een warme deken over iedereen die met haar werkte.

Voor vele arts-assistenten was Marlies een bron van inspiratie. Haar enthousiasme werkte aanstekelijk; ze benoemde altijd wat goed ging. Wie met haar op de OK heeft gestaan, herinnert zich haar uitroep 'Joepie!' bij een geslaagde stap. Ze liet zien dat ambitie en warmte hand in hand kunnen gaan. Haar inzet werd bekroond met de Els Borst Oeuvreprijs en een koninklijke onderscheiding tot Officier in de Orde van Oranje-Nassau. Ze werd er enorm door verrast, en waardeerde alle moeite die voor haar was gedaan.

Hoewel niemand zich kan voorstellen waar ze alle tijd vandaan haalde, had Marlies ook een rijk privéleven. Ze was trots op haar kinderen en genoot van haar kleinkinderen. Met minstens zoveel enthousiasme als muzikaliteit



speelde ze op haar saxofoon in de Waalrese carnavalsband De Baron. Ze was super sportief, altijd op de racefiets te vinden. Dit was haar manier om haar hoofd leeg te maken, maar zeker ook om de rest (liefst mannen) te laten zien dat ze echt als eerste boven was. Zodra het begon te vriezen lonkten haar schaatsen. Roostermakers hielden er rekening mee wanneer de slootjes dicht dreigden te vriezen, want iedereen wist: als er ijs lag, koos Marlies voor de schaatsen boven de kliniek. Na haar pensioen kwam er balans en rust, en genoot zij van haar liefste familie. Met haar 'kleine mannen' speelde ze onvermoeibaar 'autotrein' en met haar geliefde Erik en zus Paulien maakte ze een lange fietstocht door het Spaanse binnenland.

Marlies was een vrouw die deuren opende, kansen creëerde en mensen samenbracht. Ze kreeg het voor elkaar om ons in onze kracht te zetten en ons sprankelend ambitieus te laten zijn. We missen haar enorm, haar warmte zal altijd in ons hart blijven.

Culturele pijnbeleving?

Ikram El-Bouyahyaoui *aios obstetrie en gynaecologie, Cluster Groningen*

Sitaya A.M. Zomer *aios obstetrie en gynaecologie, Cluster Amsterdam*

namens de Commissie Diversiteit en Inclusiviteit, onderdeel van Koepel Gynaecologie en Maatschappij

Het was een drukke dienst toen de verloskundige mij vroeg bij haar te komen voor de overdracht van een van haar patiënten. Ik pakte mijn pen en papier erbij en begon te schrijven: 'Gravida 1 para 0 met een Turkse komaf.... heeft nu 5 cm en trekt het niet meer. Maar ik denk dat een groot gedeelte daarvan ook culturele pijnbeleving is hoor.'

Ze zei het alsof het een relevante medische observatie was. Ik stopte met schrijven en keek haar even stilletjes aan. Er bewoog iets in mij, een lichte onrust, misschien zelfs een stukje verdriet. Niet alleen vanwege mijn eigen migratieachtergrond, maar ook omdat ik moest denken aan de onderzoeken die aantonen dat mensen met een migratieachtergrond nog altijd ongelijk behandeld worden als het om pijnbestrijding gaat.

Menselijke subjectiviteit

Een kleine overweging speelde zich af in mijn hoofd. Kies ik voor de zoveelste slik-lach-en-weer- door-reactie? Of kies ik er dit keer voor om, op een veilige en open manier, te benoemen wat er zich hier daadwerkelijk afspeelt? Ik koos voor het laatste. Ik begon te vertellen over de literatuur waarin beschreven staat hoe de pijn van mensen van kleur vaak wordt onderschat waardoor zij evident minder pijnstilling krijgen. En over hoe de maternale zorguitkomsten onder mensen met een migratieachtergrond slechter zijn. Niet door biologische verschillen maar deels door onze menselijke subjectiviteit.

Het positieve aan dit verhaal is dat 'menselijke subjectiviteit' te trainen is en dat er daarom vanuit dat oogpunt steeds meer onderzoek wordt gedaan naar ongelijkheid in de zorg. Zo heeft ook het Ministerie van VWS een onderzoeksrapport *Discriminatie in de Zorg, Welzijn en Sport* opgesteld. Hieruit blijkt dat sommige zorgverleners patiënten met een migratieachtergrond

anders behandelen vanwege vooroordelen, onbegrip en communicatie- of taalbarrières of zelf niet bewust zijn van hun discriminerend gedrag. Dat laatste kan ik niet genoeg onderstrepen: wat hier gebeurt, komt zelden voort uit kwaadwilligheid maar vanuit een onbewust vooroordeel.

Sluipend vooroordeel

Culturele pijnbeleving wordt soms onbewust als neutraal begrip gebruikt, maar in de praktijk functioneert het vaak als een sluipend vooroordeel. Het suggereert dat sommige vrouwen hun pijn overdrijven en dat hun pijnbeleving minder gegrond is dan die van anderen. Daarmee verschuiven we ongemerkt van medische zorg naar culturele interpretatie en verliezen we daarmee onze neutraliteit. Dat is geen abstract maatschappelijk probleem; het speelt ook bij ons, in de verloskammers. Aan ons dus de kans om op deze momenten elkaars menselijke subjectiviteit op een veilige manier bespreekbaar te maken en daarmee te streven naar gelijke zorguitkomsten voor iedereen.

En de verloskundige met wie ik het gesprek had? Die vond het een fijn gesprek en voelde eigenlijk al aan haar water dat de term 'culturele pijnbeleving' niet meer van deze tijd is.

Referenties

1. E. Overtoom, B. Goodarzi, S. Kanu et al. You think, like, you're neutral but you're not": A mixed-methods study of racial/ethnic bias in pain assessment, management and treatment in maternal and newborn care in the Netherlands
2. Craig R, Nour SE, Blake L, Carvalho B, Kua J, O'Carroll JE. Racial and ethnic disparities in postpartum pain: a systematic review. *Int J Obstet Anesth.* 2025 Nov;64:104736. doi: 10.1016/j.ijoa.2025.104736. Epub 2025 Jul 22. PMID: 40714536
3. Morris T, Schulman M. Race inequality in epidural use and regional anesthesia

failure in labor and birth: an examination of women's experience. *Sex Reprod Healthc.* 2014;5(4):188-94.

4. Rust G, Nembhard WN, Nichols M, Omole F, Minor P, Barosso G, et al. Racial and ethnic disparities in the provision of epidural analgesia to Georgia Medicaid beneficiaries during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):456-62.
5. Badreldin N, Grobman WA, Yee LM. Racial Disparities in Postpartum Pain Management. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1147-53
6. Greene NH, Kilpatrick SJ. Racial/Ethnic Disparities in Peripartum Pain Assessment and Management. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2024 Aug;50(8):552-559. doi: 10.1016/j.jcjq.2024.03.009. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38594132.

Wisseling van de VAGO-wacht

Joanneke van Amesfoort, MSc *aantredend VAGO-voorzitter*

Milou Bensink, MSc *aftridend VAGO-voorzitter*

Het Gynaecologisch Congres en de VAGO-ALV zijn weer achter de rug en de VAGO-voorzittershamer is overgedragen van Groningen naar Amsterdam. Een gesprek tussen de af- en aantredende voorzitters.

Joanneke: 'Milou, hoe kijk jij terug op jouw afgeronde bestuurstermijn?'

Milou: 'De tijd is voorbij gevlogen! Het was een leerzame tijd, waarbij ik zowel binnen de VAGO als binnen de NVOG als aios-bestuurslid onze belangen heb kunnen behartigen. De nieuwe website, de professionalisering van de clustervertegenwoordigers (in elk cluster zijn de verantwoordelijkheden nu nagenoeg uniform) en de bewustwording van obstetrische uitkomsten onder artsen zijn enkele voorbeelden van wat we samen hebben bereikt. Joanneke, jij bent nu net gestart. Waar hoop jij over twee jaar op terug te kijken?'

Joanneke: 'Nou, ik hoop dat ik dan kan zeggen dat de VAGO niet alleen staat voor belangenbehartiging, maar ook voor beweging. Dat aiossen van alle opleidingsregio's, nog meer dan nu, meedenken, meebeslissen en mee-veranderen. Milou, wat is jouw grootste les geweest?'

Milou: 'Verandering kost tijd, maar als aios hebben we meer slagkracht dan dat we soms beseffen. We zitten in commissies, werkgroepen en besturen en hebben een even grote stem als de specialisten. De digitale dag is hier een goed voorbeeld van, maar het agenderen van het weigeren van mannelijke zorgverleners kwam bijvoorbeeld ook uit onze koker. Welke thema's neem jij mee als jouw belangrijkste focus voor het komende jaar?'

Joanneke: 'Het is een luxe dat het VAGO-visiedocument uit 2023 al klaar ligt. Hier borduur ik graag op voort door de ingezette koers te verstevigen. Dit ga ik natuurlijk niet in mijn eentje doen, de VAGO is een team. Tijdens de

aankomende beleidsdagen bepalen we welke thema's we prioriteren. Ik neem ideeën mee, maar de richting bepalen we samen. Milou, hoe zie jij bijvoorbeeld de werk/privébalans binnen de gynaecologie?'

Milou: 'Ik hoorde recent dat we tegenwoordig altijd op zoek zijn naar balans, maar dat het niet gek is als er periodes zijn waarin het ene wat meer aandacht krijgt dan het andere. Zolang je hier gevoelsmatig maar zelf een keus in hebt. De VAGO heeft de afgelopen jaren veel aandacht besteed aan het vergroten van autonomie in de opleiding, met nu de digitale dag en ook het individueel opleiden als resultaat. Gelijkijdig hoor je van bovenaf geluiden over onze generatie "die niet meer hard leert werken". Tja, daar ben ik het niet mee eens. De crux zit hem in het persoonlijk kunnen vormen van de opleiding en daar zo individueel het meeste rendement uit kunnen halen. Hoe wil jij daar in jouw bestuursperiode aandacht aan besteden?'

Joanneke: 'De VAGO moet blijven luisteren naar signalen van de aiossen uit het hele land en dat vertalen naar concrete verbeterpunten. Het sluit ook goed aan bij het visiedocument Medisch Specialist 2035, waarin werkplezier en duurzame inzetbaarheid belangrijke speerpunten zijn. In dit document worden al twee belangrijke dingen benadrukt. Enerzijds dat jonge dokters anders denken, anders werken en andere oplossingen zien. Anderzijds dat de zorg fundamenteel gaat veranderen: digitalisering, netwerkzorg, nadruk op preventie, maatschappelijke betrokkenheid. Er is inmiddels een NVOG-werkgroep gestart om de verstaalslag te maken naar De Gynaecoloog 2035. Hierin zitten, terecht, ook aiossen. De aios van 2025 is de gynaecoloog van 2035 en daarom zijn de aiossen een onmisbare stem in dit gesprek.'

Milou: 'Daar ben ik het helemaal mee

eens. Als we nadenken over die toekomst, dan hoort daar een inclusieve opleiding bij. De VAGO heeft tijdens het Gynaecologisch Congres daarom bijgedragen aan een sessie over diversiteit en inclusiviteit in de opleiding. Is dit iets waar de VAGO zich wat jou betreft nog meer voor in gaat zetten?'

Joanneke: 'Zeker weten! Diversiteit en inclusiviteit raken direct aan de kwaliteit van patiëntenzorg en de kwaliteit van de opleiding. Daarom ben ik ook blij dat de VAGO inmiddels een vaste afvaardiging heeft binnen de NVOG Commissie Diversiteit en Inclusiviteit, zodat input proactief opgepakt kan worden. Dit thema moet niet incidenteel aan bod komen, maar ingebed raken in de opleiding. Voor mij dus voldoende om naar uit te kijken de komende twee jaar. Ga jij het VAGO-voorzitterschap missen Milou?'

Milou: 'Ja, ontzettend! De VAGO- en NVOG-jaren hebben bevestigd wat ik eigenlijk al wist: van alle stemmen horen, bruggen bouwen en verbinden word ik blij. Gelukkig kan dat op verschillende vlakken, maar dit was tot nu toe het leukste. Je gaat met Annemarijne, Fokkedien, Milan, Anna, Tess, Jenna, Ioana, Evelien en Vreni een goede tijd tegemoet!'

Joanneke: 'Dat weet ik wel zeker, ik kijk er naar uit! Wil je na het lezen van dit interview ook iets bijdragen? Mail dan naar vago@nvog.nl.'

Reactie op 'Casus: Uterus incarcerata als oorzaak van urineretentie tijdens de zwangerschap'

mr. drs. Henry Dommerholt *gepensioneerd gynaecoloog*

Met interesse heb ik het artikel *Casus: Uterus incarcerata als oorzaak van urineretentie tijdens de zwangerschap* van drs. Gillian Claeys en dr. Jonas Ellerbrock gelezen in het NTOG#7, vol 138, november 2025. Inhoudelijk is het een interessant en lezenswaardig artikel, en het is goed om te benadrukken bedacht te zijn op complicaties bij een zwangere uterus in retroflexie zoals ik mijn eigen praktijk destijds ook heb ondervonden. Mijn opmerking betreft echter het gebruik van het woord *incarcerata* in combinatie met *uterus*. Het is weliswaar geen wereldschokkende opmerking, maar het moet mij als liefhebber van de klassieke talen toch van het hart.

In het Latijn zijn zelfstandige naamwoorden (substantiva) eindigend op -us mannelijk en worden verbogen volgens de tweede declinatie voor de verschillende naamvallen. Er zijn enkele uitzonderingen op deze regel. Zo zijn woorden van bomen, landen, eilanden en steden eindigend op -us vrouwelijk (bijvoorbeeld *Populus*, populier; *Pinus*, pijnboom; *Aegyptus*, Egypte; *Corinthus*, Corinthe). *Uterus* behoort niet tot de uitzonderingen en wordt, ook al betreft het een vrouwelijk orgaan, grammaticaal gerekend tot de mannelijke substantiva.

Een verdere regel is dat bijvoeglijke naamwoorden (adjectiva), telwoorden (numeralia) en voornaamwoorden (pronomina) met bijbehorende zelfstandige naamwoorden (substantiva) overeenkomen in geslacht, getal en naamval (congruentie). 'Meus morbus primus' betekent aldus mijn eerste ziekte, dus congruentie met het mannelijke woord *morbus*. 'Mea terra bona' betekent mijn goede aarde in de vrouwelijke vorm, omdat *terra* een grammaticaal vrouwelijk substantivum is. De verbuiging in naamvallen van de

vrouwelijke substantiva met de -a vorm gaat volgens de 1e declinatie. Zoals gezegd gaat de -us vorm volgens de 2e declinatie. De declinatie is onder andere van belang om de meervoudsvorm of de tweede naamval van de gebruikte Latijnse woorden in medische teksten te gebruiken. Zowel het bezittelijk voornaamwoord als het bijvoeglijk naamwoord wordt congruent verbogen met het geslacht van het substantivum, onafhankelijk of "mijn" bij een mannelijk of vrouwelijk persoon hoort. Ook in andere Romaanse talen zoals het Frans is dit het geval.

In de medische terminologie kennen wij natuurlijk ook samenstellingen in combinatie met *uterus*: *uterus myomatosis*, *uterus arcuatus*, *uterus gravidus* et cetera. Hier is het bijvoeglijk naamwoord congruent met het geslacht van het substantivum *uterus*. Ook in het meervoud geldt de congruentie regel: bijvoorbeeld *uteri myomatosis* als meervoud van *uterus myomatosis*. Ook bij andere naamvallen is er congruentie: *retroflexio uteri gravidi* betekent retroflexie van de zwangere uterus.

Incarcerata is de vrouwelijke vorm van het voltooid deelwoord van het werkwoord *incarcerare*. Dit werkwoord is afgeleid van het woord *carcer*, dat kerker of gevangenis betekent. *Incarcerare* betekent dan ook opsluiten of gevangen zetten. *Incarceratus* als deelwoord betekent opgesloten of gevangen gezet en kan ook als bijvoeglijk naamwoord gebruikt worden, zoals in de context met *uterus* met de betekenis beklemd. Bij *uterus* zou aldus de mannelijke vorm van het voltooid deelwoord moeten worden gebruikt: *uterus incarceratus* en niet het foutieve *uterus incarcerata*. Wel bestaat natuurlijk de *hernia incarcerata* (beklemde breuk). Hierbij is de -a vorm wel correct omdat *hernia* grammaticaal een vrouwelijk substantivum is in het Latijn. *Unguis*

incarceratus (ingegroeide of dwangnagel) is correct, omdat *unguis* (nagel) een mannelijk woord is in het Latijn.

In Engelstalige literatuur wordt vaak niet de Latijnse vorm van het bijvoeglijk naamwoord gebruikt, maar een verengelste vorm zoals *incarcerated*, *gravid*, *pelvic*, *cystic* et cetera en wordt daarom de congruentieregel niet meer toegepast voor het oorspronkelijke geslacht van het zelfstandig naamwoord in het Latijn. Zo zou men in het Nederlands kunnen spreken van 'geïncarcereerde uterus' in plaats van *uterus incarceratus*. Wordt echter gekozen voor de Latijnse benaming dan is alleen *uterus incarceratus* correct en niet *uterus incarcerata*.

Referenties

- Kleine Latijnse Grammatica, Pauli Brandii, Bibliotheca Graeco-Latina, dr. G.F. Diercks en drs. N.H.C. van Loenen, 4e druk 1986, Unieboek b.v.
 Pinkhof Geneeskundig Woordenboek, 11e druk, 2006 Bohn Stafleu van Loghum Woordenboek Latijn/Nederlands, prof. dr. Harm Pinkster, 1998 Amsterdam University Press

Reactie op 'Casus: Uterus incarcerata' en 'Gynfeud 40'

drs. Andreas L. Thurkow *gynaecoloog, consultant*

Met belangstelling las ik het aardige artikel *Casus: uterus incarcerata als oorzaak van urineretentie tijdens de zwangerschap* in *NTOG*#7, vol. 138, nov 2025, p. 346-347 van drs. Gillian Claeys en dr. Jonas Ellerbrock met een overzicht over de literatuur over dit onderwerp. Wat niet duidelijk werd uit de casuïstiek is of er nog een poging tot conservatieve behandeling na blaaslediging werd gedaan alvorens repositie in algehele anaesthesie uit te voeren. In de ervaring van ondergetekende met deze situatie was dit eigenlijk in alle gevallen voldoende (met uitzondering van een geval met achteraf gebleken dikke fibrotische adhaesies

tussen fundus uteri en cavum Douglasi), hetgeen ook blijkt uit de in het artikel aangehaalde literatuur.¹ Verder is het bijzonder te merken dat uitgerekend in het *NTOG*-nummer van de laatste (altijd uitstekende) *Gynfeud* van Jan Lind tot negen keer toe de term *uterus incarcerata* wordt gehanteerd, in plaats van de correcte term *uterus incarceratus*.² Het Latijnse woord *uterus* is immers, misschien merkwaardigerwijs gezien "zijn" functie, niet vrouwelijk maar mannelijk, zoals eigenlijk ook al blijkt uit de uitgang *-us*. Het bijvoeglijke naamwoord moet daar dan uiteraard ook op de juiste wijze mee congrueren.

Referenties

1. Narayanamoorthy S, Hillebrand A, Pendam R, McLaren R Jr. Incarcerated gravid uterus - A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023 Aug 17;19:100227. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100227. PMID: 37664181; PMCID: PMC10471930.
2. Pinkhof Geneeskundig Woordenboek Online (Version 1.0) (2021) [Online service]. Available at the Dutch Language Institute: <http://hdl.handle.net/10032/tm-a2-u8>. https://pinkhof.ivdnt.org/docs/uterus%20incarceratus/_71a5dd801y.NL01

Reactie van de auteurs

Bij de casus werd eerst een blaascatherter geplaatst gedurende enkele dagen, zonder beterschap op de urineretentie. Vanwege de persisterende klachten en de klinische vaststelling van een uterus incarcerata werd de beslissing genomen tot repositie onder algehele anesthesie.

Bij het optreden van het recidief werd repositie gepoogd zonder anesthesie (op vraag van de patiënte), echter dit was te pijnlijk voor de patiënte, waarna opnieuw gekozen werd voor repositie onder algehele anesthesie.

drs. Gillian Claeys
aios gynaecologie-verloskunde,
UZ Gent

Ik ben zeer verheugd met de terechte en fraaie reacties van de collega's Thurkow en Dommerholt op de spelling van de term uterus incarceratus. In het aangehaalde artikel in het laatste *NTOG*-nummer wordt helaas de vrouwelijke uitgang in plaats van de mannelijke uitgang gebruikt. In een aantal *Gynfeuds* is de het geslacht van het woord uterus aan de orde gekomen. Jammer dat dit wat weggezakt is. Collega Dommerholt geeft in zijn reactie nog aan dat woorden eindigend op *-us* over het algemeen mannelijk zijn maar dat woorden van bomen uitzonderingen kunnen zijn (populus: populier). Misschien dat aan vleesbomen gedacht werd.

dr. Jan Lind



Zwangerschapscholestase bij gebruik van thiopurines: een signaal om alert op te zijn

dr. Maartje Conijn arts, klinisch wetenschappelijk medewerker

Annerose van der Mijle, MSc. apotheker, klinisch wetenschappelijk medewerker

Miranda van Tuyl, MSc. teamhoofd

allen Moeders van Morgen, Bijwerkingencentrum Lareb

Thiopurines worden veel gebruikt bij de behandeling van verschillende chronische aandoeningen waaronder inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis en multiple sclerose. Deze aandoeningen komen regelmatig voor in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid van thiopurines tijdens de zwangerschap is uitgebreid wetenschappelijk onderzocht. In de praktijk worden deze middelen dan ook regelmatig gebruikt tijdens de zwangerschap. Toch is er de afgelopen jaren een steeds sterker signaal ontstaan over een mogelijk verband tussen thiopurines en zwangerschapscholestase – een ernstige zwangerschapscomplicatie.

In 2024 waarschuwde de Amerikaanse Food and Drug Administration expliciet om alert te zijn op deze mogelijke bijwerking. Zwangerschapscholestase geassocieerd met thiopurines lijkt zich eerder in de zwangerschap te manifesteren en mogelijk ernstiger te verlopen dan zwangerschapscholestase zonder medicamenteuze oorzaak. Wat is er nu bekend over deze mogelijke bijwerking en wat betekent dit voor de praktijk? Zwangerschapscholestase is een leveraandoening die zich in de meeste gevallen in het derde trimester van de zwangerschap presenteert. Dit gaat gepaard met (hevige) jeuk, met name aan handpalmen en voetzolen en verhoogde galzuren zouten in het bloed. Zwangerschapscholestase, met name de ernstige vorm met galzuren zouten >100, is geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte, foetale nood en intra-uteriene sterfte.^{1,2} Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine en tioguanine) worden over het algemeen als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap. Tot op heden zijn er

geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij blootstelling aan thiopurines tijdens de zwangerschap.³ Sommige onderzoeken vinden een verhoogd risico op een laag geboortegewicht. Dit lijkt eerder gerelateerd aan de (ernst van de) onderliggende aandoening dan aan het geneesmiddel zelf. Wel zijn er meldingen van voorbijgaande hematologische afwijkingen bij pasgeborenen, zoals leukopenie, anemie en pancytopenie.⁴⁻⁶

Hoewel de meeste ervaring is opgedaan met azathioprine, wordt op basis van het farmacologische werkingsmechanisme aangenomen dat de andere thiopurines een vergelijkbaar veiligheidsprofiel hebben.⁷

Zwangerschapscholestase en thiopurines

Sinds 2018 zijn in de wetenschappelijke literatuur verschillende artikelen verschenen die een associatie beschrijven tussen het gebruik van thiopurines en het ontstaan van zwangerschapscholestase. De eerste signalen zijn afkomstig van case reports en series. In totaal zijn hierin zestien casussen van zwangerschapscholestase tijdens het gebruik van thiopurines beschreven.⁸⁻¹⁶ In vijftien van de beschreven cases werd azathioprine gebruikt, in één case mercaptopurine. In twaalf van de zestien case reports waarin de behandeling met de thiopurine werd gestaakt, trad verbetering of zelfs normalisatie van de galzuren zouten waarden op.^{8-10,12,13,15,16} Tien van de zestien zwangerschappen eindigden in een vroeggeboorte, één case report beschrijft een intra-uterien overlijden van een tweeling. In de andere reports wordt niets over de zwangerschapsuitkomst gemeld.

Cohortstudies ondersteunen het signaal. Zo vond een Franse studie een verhoogd risico op zwangerschapscholestase bij gebruik van azathioprine in patiënten met SLE (10,7% versus 1,9% in SLE-patiënten zonder azathioprine.¹⁷ Een Nederlandse multicenterstudie vond bij driehonderd vrouwen met IBD blootgesteld aan thiopurines een cholestasepercentage van 4% tegenover 0,6% in controles zonder thiopurinegebruik.¹⁸ In een Amerikaanse cohortstudie uit 2023 ontwikkelde 9% van de vrouwen met thiopurinegebruik cholestase versus 1,8% van de IBD-patiënten zonder thiopurines. Zij vonden geen verhoogd risico op zwangerschapscholestase als ze IBD-patiënten zonder thiopurines vergeleken met een controle groep van niet-IBD-zwangeren.¹⁹ In 2024 rapporteerde Prentice et al. een incidentie van zwangerschapscholestase van 6,7% bij thiopurinegebruik en 0% bij uitsluitend biological gebruik.²⁰ Een recente meta-analyse concludeert op basis van deze artikelen dat er een verhoogd risico is op zwangerschapscholestase in zwangerschappen die worden blootgesteld aan thiopurines.²¹

Meldingen uit de praktijk

Moeders van Morgen (MvM) Lareb is het kenniscentrum op het gebied van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en borstvoeding. MvM verstrekt informatie door middel van de helpdesk (werkdagen), de MediMama app en de kennisbank (www.lareb.nl/mvm-kennis), maar onderzoekt ook de veiligheid van geneesmiddelen rondom de zwangerschap. Hiervoor worden data gebruikt van spontane meldingen over zwangerschapsuitkomsten van zorgverleners en patiënten, en de data uit het MvM zwangerschapscohort (www.moedersvanmorgen.nl). Lareb

ontving in totaal vijf meldingen van zwangerschapscholestase bij gebruik van thiopurines. Dit betrof vier meldingen na azathioprinegebruik en één na mercaptopurinegebruik. In het zwangerschapscohort werd zwangerschapscholestase één keer gerapporteerd voor mercaptopurine.

Thiopurinemetabolisme tijdens de zwangerschap

De pro-drug azathioprine wordt in het lichaam omgezet in 6-mercaptopurine (6-MP). Vervolgens wordt 6-MP omgezet in 6-TIMP en verder verwerkt tot actieve metaboliet 6-TGN. Via een andere route wordt 6-MP door TPMT omgezet in 6-MMP, een inactieve metaboliet. De activiteit van TPMT bepaalt de balans tussen omzetting in 6-TGN en 6-MMP. Bij mensen met een hoge TPMT-activiteit kan shunting optreden, waarbij de 6-MMP/6-TGN-ratio verhoogd is. Een verhoogde 6-MMP/6-TGN-ratio is geassocieerd met hepatotoxiciteit en verminderde klinische effectiviteit van azathioprine en mercaptopurine.²² Tioguanine heeft een kortere metabole route en wordt omgezet in 6-TGN zonder zijroute voor metabolisering tot 6-MMP.²³

Tijdens een zwangerschap dalen 6-TGN-spiegels in het tweede en derde trimester. De 6-MMP-niveaus stijgen juist gedurende de zwangerschap, met name tijdens het tweede trimester. Dit resulteert in een toename van de 6-MMP/6-TGN-ratio. Postpartum normaliseren de levels van de metabolieten weer naar hetzelfde niveau als voor de zwangerschap.^{6,24} Dit zou verklaard kunnen worden door een verhoogde activiteit van TPMT tijdens de zwangerschap met daardoor een verhoogde omzetting naar 6-MMP ten koste van 6-TGN. Ook bij vrouwen waarbij voorafgaand aan de zwangerschap geen sprake is van shunting, kan tijdens de zwangerschap het metabolisme van azathioprine en mercaptopurine dusdanig veranderen dat er shunting optreedt.²⁰ Dit ontstaan van shunting tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met het verhoogde risico op zwangerschapscholestase.²¹ Hoewel niet is uitgesloten dat ook voor tioguanine een hoger risico op zwangerschapscholestase bestaat, lijkt dit op

basis van bovenstaande minder waarschijnlijk.²⁰

Advies voor de praktijk

De associatie tussen azathioprine en mercaptopurine en het optreden van zwangerschapscholestase is geen reden voor routinematig stoppen van thiopurines tijdens de zwangerschap. Actieve ziekte tijdens de zwangerschap vormt in de meeste gevallen waarschijnlijk een groter risico voor moeder en kind dan het continueren van thiopurines. Het is wel een reden voor actieve surveillance.

Het is aan te raden om zwangere vrouwen die thiopurines gebruiken te adviseren alert te zijn op klachten van jeuk, met name aan handpalmen en voetzolen. Daarnaast kan overwogen worden om metabolieten actief te monitoren, ook bij vrouwen zonder pre-existente shunting, om shunting in een vroeg stadium op te sporen. Bij vrouwen die al voor de zwangerschap bekend zijn met shunting zou preconceptionele omzetting naar tioguanine overwogen kunnen worden.

Bij klachten die zouden kunnen passen bij zwangerschapscholestase is het belangrijk om laagdrempelig galzuren zouten te bepalen, ook bij een korte zwangerschapsduur. Bij bewezen zwangerschapscholestase kan overwogen worden de dosering te splitsen, te verlagen of de thiopurinebehandeling volledig te stoppen. Meld een bewezen zwangerschapscholestase bij gebruik van thiopurines aan Lareb. Dit draagt bij aan meer informatie over deze mogelijke bijwerking van thiopurines.

Referenties

- Xin S, Liu M, Lai H, Nie L, Hong Y, Xiong Y, et al. The severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy and its association with pregnancy complications and neonatal asphyxia: A single-center case analysis and systematic review. *Biomol Biomed*. 2024;24(6):1501-16.
- Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):100.e1-7.
- van der Woude CJ, Ardzzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns*

- Colitis. 2015;9(2):107-24.
- Thomas C, Monteil-Ganiere C, Mirallie S, Hemont C, Dert C, Leger A, et al. A Severe Neonatal Lymphopenia Associated With Administration of Azathioprine to the Mother in a Context of Crohn's Disease. *J CrohnsColitis*. 2018;12(2):258-61.
- Carol HA, Ochfeld EN, Ahmed A. In-utero exposure to immunosuppressive medications resulting in abnormal newborn screening for severe combined immunodeficiency: a case series on natural history and management. *Immunol Res*. 2022.
- Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, Hommes DW, Oldenburg B, Dijkstra G, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;63(3):451-7.
- Crouwel F, Simsek M, de Boer MA, Mulder CJJ, van Andel EM, Creemers RH, et al. Exposure to thioguanine during 117 pregnancies in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2022.
- Bentley BH, Cecil AE, Lippert WC. Atypical Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Red Herring: ACG Case Rep J. 2024 Apr 18;11(4):e01339. doi: 10.14309/crj.0000000000001339. eCollection 2024 Apr.; 2024.
- Khedr L, Ekram M. Azathioprine Associated with Intrahepatic Cholestasis in a Patient with Twin Pregnancy after a Second Kidney Transplant. *European journal of case reports in internal medicine*. 2024;11(4):004385.
- Frank Wolf M, Sloma R, Akria L, Rimon E, Wiener Y, Carmiel Haggai M, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine-induced intrahepatic cholestasis of pregnancy: Case report and review of the literature: Taiwan *J Obstet Gynecol*. 2023 Sep;62(5):761-764. doi: 10.1016/j.tjog.2023.07.023.
- de Groot EL, van Huet RAC, Bloemenkamp KWM, de Boer JH, Ossewaarde-van Norel J. Idiopathic multifocal choroiditis and punctate inner choroidopathy: an evaluation in pregnancy. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):82-8.
- Gunay E, Kaya S, Kavak S, Ocal E, Tunc N. Successful treatment of azathioprine-related cholestasis in a pregnant woman who received a kidney transplant. *J Obstet Gynaecol*. 2021:1-3.
- Céruti H, Kayem G, Guilbaud L, Dussaux C, Gervais A, Beaufrère A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with azathioprine: a case series. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2021;50(4):102083.
- Nasser R, Kurnik D, Lurie Y, Nassar L, Yaacob A, Veitsman E, et al. Thiopurine hepatotoxicity can mimic intrahepatic cholestasis of pregnancy: Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Apr;44(2):e29-e31. doi: 10.1016/j.clinre.2019.04.004. Epub 2019 May 17.
- Lauterbach R, Linder R, Vitner D, Solt I. Azathioprine-induced cholestasis of preg-

- nancy-A new insight on azathioprine safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020.
16. Harrington P, Nelson-Piercy C, Williamson C, Cooper N, Kesse-Adu R, Robinson S. Refractory severe immune thrombocytopenia in a twin pregnancy. *Obstet Med.* 2018;11(1):35-8.
 17. Guettrot Imbert G, Lazaro E, Tieulie N, Moachon L, Pannier E, Tsatsaris V, et al. Azathioprine : une cause réversible de cholestase gravidique au cours du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne.* 2018;39:A92.
 18. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, Erler N, Beukers R, de Boer N, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut.* 2021;70(7):1266-74.
 19. Selinger CP, Riosiu K, Broglio G, Lever G, Chiu CM, Stocker LJ, et al. Antenatal thiopurine exposure in women with IBD is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(11):1091-7.
 20. Prentice R, Flanagan E, Wright E, Prideaux L, Connell W, Sparrow M, et al. Thiopurine metabolite shunting in late pregnancy increases the risk of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with inflammatory bowel disease, and can be managed with split-dosing. *J Crohns Colitis.* 2024;18(7):1081-90.
 21. Joudaki S, Oladipupo O, Carbery I, Lenti MV, Selinger CP. Meta-Analysis: Pregnancies With Inflammatory Bowel Disease Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025;61(9):1430-6.
 22. Chang JY, Cheon JH. Thiopurine Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Focus on Metabolism and Pharmacogenetics. *Dig Dis Sci.* 2019;64(9):2395-403.
 23. Bayoumy AB, Simsek M, Seinen ML, Mulder CJJ, Ansari A, Peters GJ, et al. The continuous rediscovery and the benefit-risk ratio of thioguanine, a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(2):111-23.
 24. Flanagan E, Wright EK, Hardikar W, Sparrow MP, Connell WR, Kamm MA, et al. Maternal thiopurine metabolism during pregnancy in inflammatory bowel disease and clearance of thiopurine metabolites and outcomes in exposed neonates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021.

Referenties van pagina 371

1. El-Azab AS, Abolella HA, Farouk M. Update on vesicovaginal fistula: A systematic review. *Arab J Urol.* 2019 Apr 4;17(1):61-68. doi: 10.1080/2090598X.2019.1590033. PMID: 31258945; PMCID: PMC6583748.
2. Cannoletta D, Pellegrino A, Pettenuzzo G, Pacini M, Sauer RC, Torres-Anguiano JR, Morgantini L, Crivellaro S. Single-Port Transvesical Vesico-Vaginal Fistula Repair: An Initial Experience. *Int Braz J Urol.* 2024 Jul-Aug;50(4):502-503. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0146. PMID: 38743067; PMCID: PMC11262723.
3. Kuhlman JE, Fishman EK. CT evaluation of enterovaginal and vesicovaginal fistulas. *J Comput Assist Tomogr.* 1990 May-Jun;14(3):390-4. doi: 10.1097/00004728-199005000-00013. PMID: 2335606.
4. Manchester University NHS Foundation Trust. Vesico-vaginal fistula (VVF). Patient Information Leaflet. [Internet]. Manchester: NHS; 2023 Dec. Beschikbaar via: <https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2024/04/SMPIL-24-044-Vesico-Vaginal-fistula.pdf>. [Geraadpleegd 19 juli 2025].
5. Thompson JC, Halder GE, Jeppson PC, Alas A, Balgobin S, Dieter AA, Houlihan S, Miranne J, Sleemi A, Balk EM, Mama S, Meriwether KV, Antosh DD. Repair of Vesicovaginal Fistulae: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2024 Feb 1;143(2):229-241. doi: 10.1097/AOG.0000000000005468. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38033311; PMCID: PMC11975400.

Atypische oorzaak van urineverlies bij een jonge vrouw

Daan J. Verhoeven* coassistent, Radboudumc, Nijmegen

Clare S. de Jong* coassistent, Radboudumc, Nijmegen

dr. Ilse Hofmeester uroloog, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

drs. Marit E. J. Leermakers gynaecoloog, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

*deze auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd

Een vesico-vaginale fistel wordt door- gaans geassocieerd met obstetrisch of chirurgisch trauma, maar kan zich ook onverwacht en atypisch presenteren.

Een 30-jarige patiënte, G4P3, met in de obstetrische voorgeschiedenis eenmalig vacuümextractie, ervoer sindsdien klachten van stressincontinentie zonder verbetering door bekkenbodempfysotherapie. Zij had een BMI van 30 en rookte niet. Mictiedagboek, blaascapaciteit en residu na mictie waren normaal. De hoesttest was positief, met urethraal urineverlies.

Er werd een TVT-O Altis geplaatst. Direct na plaatsing trad bij retrograad vullen van de blaas helder, vaginaal vochtverlies op, afkomstig uit een kleine opening 4 centimeter dorsaal van de tape (figuur 1). Vanwege de verdenking op een blaaslaesie werd een cystoscopie uitgevoerd, waarbij een gelateraliseerd ostium links en een normaal ostium rechts werden vastgesteld. Rechts, dichtbij de blaashals (7 uurs-positie) werd een geëpithelialiseerde opening gezien, niet passend bij een tweede ostium. De combinatie van afwezigheid van hematurie en de epithelialisatie maakte dat er geen aanwijzing was voor acute iatrogene schade. De TVT-O Altis werd nog tijdens dezelfde ingreep verwijderd. De postoperatieve CT-scan toonde een dubbelsysteem van de rechter ureter zonder fusie. Optimale drainage werd bewerkstelligd met een transurethrale verblijfskatheter na afloop. Tien dagen nadien toonde een mictiecystogram contrastlekkage tijdens mictie via een 7 millimeter lange verbinding van de blaashals naar de vagina (figuur 2); suggestief voor een vesico-vaginale fistel. Na verwijzing liet beeldvorming in de derde lijn een gefuseerd dubbelsysteem rechts zien. Daarmee is het onwaarschijnlijk dat de eerder geobserveerde geëpithelialiseerde opening bij de blaashals het ostium van een extra ureter was en lijkt er geen relatie tussen het (incom-



Figuur 1. Perioperatief beeld. Markeringshechting ter plaatse van de urinelekkage gedurende de eerste operatie



Figuur 2. Op het mictiecystogram is urinelekkage zichtbaar.

plete) dubbelsysteem rechts en de fistel. Op de CT-scan werd geen contrastlekkage naar de vagina vastgesteld. Daarnaast was ook bij methyleenblauw vulling van de blaas geen vaginaal verlies gezien. Er werd gekozen voor herplaatsing van een retropubische klaspieve TVT. Er werd een cystoscopie gedaan voorafgaand aan plaatsing zonder bijzonderheden. Na een ongecompliceerde TVT-plaatsing trad opnieuw vaginaal urineverlies op. Bij herhaling van cystoscopie werd alsnog een fistel nabij de blaashals aangetoond, patiënte is verwezen voor sluiting van de fistel. In deze casus was er sprake van een combinatie van stressincontinentie en continu urineverlies op basis van een fistel. Er was waarschijnlijk continu urineverlies door de fistel, maar dit werd gemaskeerd door prominentere stressincontinentie. Door plaatsing van de TVT werd de stressincontinentie weggenomen en kwam het continue urineverlies door de fistel meer op de voorgrond te staan. De oorzaak van deze fistel blijft onduidelijk, mogelijk is de vacuümextractie een component geweest, al is hier in de literatuur geen bewijs voor.

Achtergrond

De vesico-vaginale fistel is zeldzaam in hoge-inkomens landen, maar komt aanzienlijk vaker voor in lage-inkomenslanden.¹ Derhalve is de etiologie verschil-

lend. In lage-inkomenslanden ontstaat het meestal door obstetrisch trauma: een langdurige, geobstreeerde partus waarbij drukischemie van de blaas en de anterieure vaginale wand ontstaat. In hoge-inkomenslanden is het vaker een complicatie van chirurgie of radiotherapie. De patiënt presenteert zich typisch met continu urineverlies, wat verergert bij drukverhogende momenten. De diagnose kan bevestigd worden door middel van een cystoscopie en een mictiecystogram.² Een CT-scan kan helpend zijn, vooral bij casussen met complexe bekkenpathologie.³ Daarnaast kan methyleenblauw gebruikt worden om via vaginale lekkage de aanwezigheid van de fistel te bevestigen. De behandeling bestaat doorgaans uit chirurgische sluiting via een transvaginale of een abdominale benadering.⁴ Bij kleine, recent ontstane fistels kan blaaskatheterisatie incidenteel leiden tot spontane sluiting. Door heterogene literatuur kunnen geen eenduidige aanbevelingen worden gedaan over de optimale behandelmethoden.⁵

Conclusie

Deze casus illustreert een atypische presentatie van een vesico-vaginale fistel, aanvankelijk geduid als stressincontinentie. Uiteindelijk werd, na twee operatieve ingrepen, een fistel vastgesteld. De aanwezigheid van een ureterdubbelsysteem en inconsistente beeldvorming compliceerden de diagnostiek.

Referenties zie pagina 370.

ntog **25/8**

ntog 25/8

Onder redactie van
dr. Fardou Heida
dr. Olivier van der Heijden
dr. Charlotte Jansen



ntog

thema katern
Foetale interventies
en innovaties

Kunstmatige intelligentie in de prenatale echoscopie: huidige stand van zaken en toekomstige uitdagingen

Lauret A.M. Brinkman, BSc PhD-kandidaat obstetrie en gynaecologie, UMCG

prof. dr. Sanne J. Gordijn gynaecoloog-perinatoloog, UMCG

Tanja R. de Vries, MSc data scientist, UMCG

prof. dr. ir. Peter M.A. van Ooijen hoogleraar AI in radiotherapie, UMCG

prof. dr. Monique C. Haak gynaecoloog-perinatoloog, LUMC

dr. Federica Fontanella aios obstetrie en gynaecologie, postdoctoraal onderzoeker, UMCG

Prenatale echoscopie is een complex en tijdrovend onderdeel van ons vakgebied. Het is sterk afhankelijk van de ervaring en interpretatie van de behandelend arts, waarbij het detecteren van afwijkingen en het inschatten van de prognose een blijvende uitdaging vormt. Hoewel kunstmatige intelligentie in de prenatale diagnostiek nog in een vroege ontwikkelingsfase verkeert, tonen recente studies aan dat het routinetaken kan versnellen en de beoordeling van beelden minder subjectief kan maken.¹⁻³ In dit artikel bespreken we de belangrijkste ontwikkelingen in de prenatale diagnostiek, evenals de essentiële stappen die nog nodig zijn om AI-toepassingen verantwoord te kunnen integreren in de klinische praktijk.

Deep Learning en patroonherkenning in medische beelden

AI omvat het vermogen van computersystemen om taken uit te voeren die geassocieerd zijn met menselijke intelligentie, zoals leren en besluitvorming.² Deze systemen maken gebruik van geavanceerde algoritmen die patronen herkennen en reproduceerbare uitkomsten genereren uit bijvoorbeeld de pixelinformatie van prenatale echobeelden.² Deep Learning is een subcategorie van kunstmatige intelligentie (figuur 1) en maakt gebruik van neurale netwerken om te leren van grote hoeveelheden data. Deze neurale netwerken zijn geïnspireerd op de structuur en functie van menselijke neuronen. Dit betekent dat het met de gegeven input via vele interne verborgen lagen tot een output komt. Binnen de neurale netwerken zijn met name de convolutionele neurale netwerken (CNN's) bijzonder geschikt voor medische beeldanalyse.¹ Dankzij de gelaagde structuur kunnen zij automatisch patronen herkennen en relevante kenmerken (features) uit visuele data extraheren, door veel gedetailleerder beelden te analyseren dan wij dat met het menselijk oog kunnen (figuur 2). Hierdoor biedt deep learning veelbelovende mogelijkheden binnen de medische beeldvorming en daarmee ook in de context van de prenatale echoscopie.

Geautomatiseerde metingen voor zwangerschapsduur en foetale biometrie

De eerste toepassingen van AI in de prenatale echoscopie richten zich vooral op arbeidsintensieve taken, zoals het geautomatiseerd meten van de crown-rump length (CRL) en de foetale biometrie. Deze metingen vereisen nauwkeurige beeldacquisitie (het verkrijgen van diagnostisch bruikbare beelden in de juiste doorsnede) en een correcte handmatige

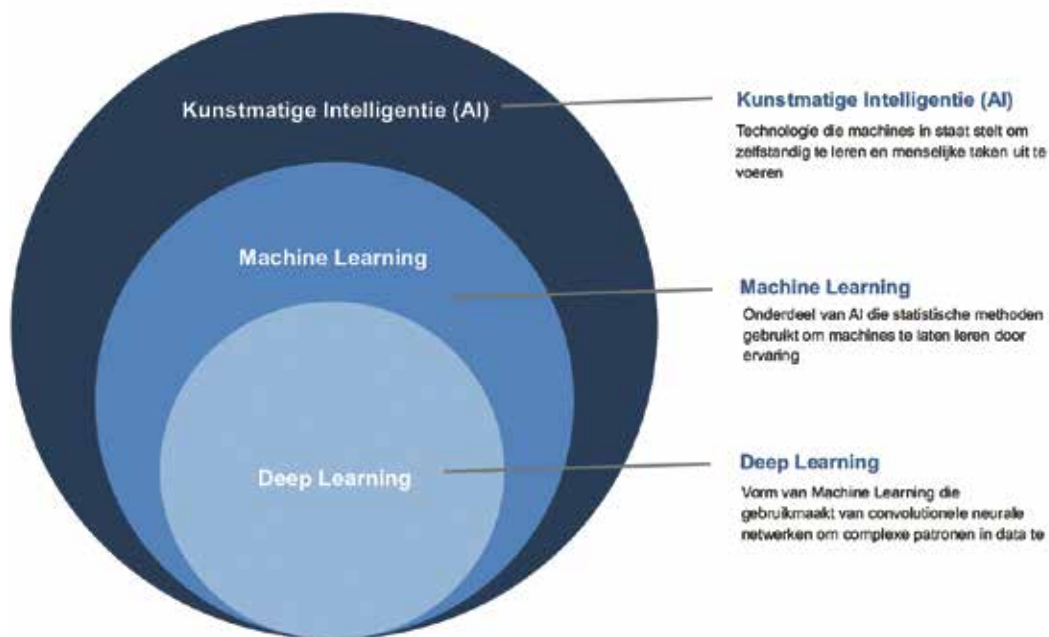
afbakening van structuren, tijdrovende stappen die bovendien gevoelig zijn voor variatie.⁴ AI-modellen kunnen deze processen versnellen, standaardiseren en de betrouwbaarheid vergroten. Door de introductie van geautomatiseerde metingen van biometrische parameters, waarbij metingen van de hoofdomtrek en femurlengte goed toepasbaar bleken te zijn, heeft AI dit proces al versneld. Het geautomatiseerd meten van de foetale buikomvang blijft echter uitdagend wegens de vaak onregelmatige en slecht afgebakende contouren, wat betrouwbare en reproduceerbare metingen bemoeilijkt.^{2,5,6} Matthew *et al.* toonde aan dat AI kan bijdragen aan een hogere efficiëntie door de scantijd te verkorten, waarvoor een AI-model werd ontwikkeld dat door middel van een verkeerslichtsysteem realtime feedback gaf en artsen ondersteunde bij het correct visualiseren van anatomische structuren om vervolgens de biometrie te verrichten.⁷ Deze ontwikkelingen zullen een blijvende impact hebben op de dagelijkse praktijk van (toekomstige) artsen en echoscopisten.

Detectie van foetale afwijkingen

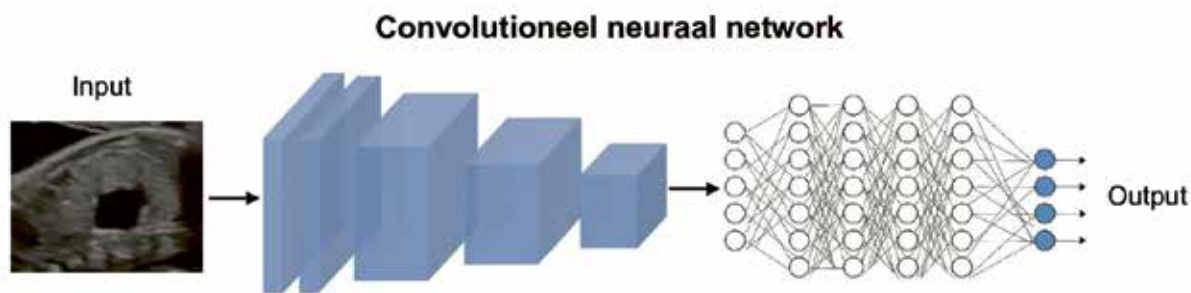
AI biedt ook perspectief voor de detectie van congenitale afwijkingen. Verschillende studies hebben algoritmes ontwikkeld die de standaarddoorsnedes van het foetale brein, hart en het abdomen snel en nauwkeurig herkennen en de anatomische structuren automatisch labelen.^{2,8} Hierdoor wordt de invloed van inter- en intra-observervariabiliteit verminderd en de analysetijd aanzienlijk verkort.²

Detectie van cardiale afwijkingen

De beoordeling van het foetale hart is een complex onderdeel, dat veel precisie en interpretatievermogen vereist.² Recente deep learning-modellen tonen veelbelovende resultaten: ze kunnen automatisch de juiste beelden selecteren waarin het vierkamerbeeld of de outflow tracts zichtbaar zijn, herkennen de flow velocity-waveform op basis van patroonherkenning in dopplerbeelden en plaatsen automatisch calipers op het signaal.² Bij foetale cardiale afwijkingen ligt de focus met name op het verbeteren van de detectie.⁹ Voor dit doel werd in de studie van Athalye *et al.* een deep learning-model ontwikkeld dat onderscheid maakte tussen normale harten en harten met een aangeboren afwijking. Getest op Nederlandse SEO-beelden toonde dit model een hogere sensitiviteit dan de beoordelingen door experts.¹⁰ Het model herkende het merendeel van gemiste casussen in de Nederlandse SEO-praktijk en bleek minder gevoelig voor fouten die bij menselijke beoordeling voortkwamen uit



Figuur 1. Illustratie van de relaties tussen kunstmatige intelligentie, machine learning en deep learning



Figuur 2. Illustratie van een convolutioneel neurale netwerk. Een echobeeld wordt gegeven als input, via de intern verborgen lagen van het neurale netwerk wordt een output gegeven.

gebrekkige beeldkwaliteit of het niet herkennen van afwijkingen op de vastgelegde beelden.¹⁰

De studie van Day *et al.* onderzocht een AI-model dat vierkamerbeelden van het foetale hart kan classificeren als 'normaal' of 'afwijkend met een atrioventriculair septum defect (AVSD)'. Hierbij werd het effect van verschillende niveaus van AI-feedback op de prestatie van klinici onderzocht.¹¹ Hoewel eenvoudige AI-adviezen de prestaties verbeterden, bleek onjuiste AI-feedback juist een negatief effect te hebben.¹¹ Dit benadrukt de noodzaak van transparantie in de besluitvorming van AI-modellen en het belang van verder onderzoek voor een zorgvuldige integratie van AI in de klinische besluitvorming.

Daarnaast is het belangrijk om te erkennen dat veel AI-modellen nog een relatief lage specificiteit hebben, wat kan leiden tot veel vals-positieve resultaten en daarmee onterechte verwijzingen in de klinische praktijk. Ook richten veel modellen voor cardiale afwijkingen zich tot op heden alleen op één specifiek type hartafwijking.¹¹ De CAIFE-studie, een internationale multicenter studie, is recent gestart met als doel diverse typen congenitale hartafwijkingen te kunnen onderscheiden op basis van meer dan 16.000 foetale echo-beelden.¹²

Detectie van afwijkingen in het centrale zenuwstelsel

De evaluatie van het centrale zenuwstelsel vereist veel expertise, en afwijkingen zijn vaak moeilijk te herkennen, omdat het vaak subtiele of nauwelijks zichtbare anatomische veranderingen betreffen. Er zijn meerdere AI-modellen gepubliceerd die in staat zijn om de foetale hersenen automatisch in de standaarddoorsneden te herkennen en verschillende kenmerken te identificeren, zoals het cavum septum pellucidum en het cerebellum.^{13,14}

AI-modellen kunnen worden getraind om automatische metingen van structuren te verrichten en kunnen toegepast worden om het detectiepercentage van hersenafwijkingen te verbeteren.² De studie van Lin *et al.* liet zien dat het in staat was om negen verschillende hersenafwijkingen met een zeer hoge nauwkeurigheid te lokaliseren en classificeren.¹⁵ Het werk van Namburete *et al.* beschreef een benadering waarbij maturatie wordt uitgedrukt in 'hersenenleeftijd', wat geschikt is om achterblijvende maturatie, vaak gemist in de prenatale echoscopie, te herkennen.¹⁶ Dit biedt een krachtige aanvulling op AI-modellen die de ontwikkeling van hersenstructuren in 3D-echoscopie analyseren.

Detectie van renale afwijkingen

Congenitale afwijkingen aan de nieren en urinewegen omvatten 15-20% van alle echoscopische afwijkingen die voor de geboorte worden gediagnosticeerd. Ondanks dat het antenatale detectiepercentage met 90% relatief hoog is, blijft het voorspellen van de prognose een uitdaging.¹⁷ Subjectieve variabelen, zoals de corticomedullaire differentiatie en echogeniciteit blijken belangrijk te zijn voor het voorspellen van de prognose, maar hebben een grote inter-observervariabiliteit. Daarom is vanuit het UMC Groningen de AREPAS-studie geïnitieerd met de samenwerking van Amsterdam UMC. Deze studie onderzoekt de implementatie van AI om op een objectievere wijze de postnatale uitkomsten te voorspellen bij foetussen met congenitale obstructieve uropathieën (figuur 3).

Toekomstige uitdagingen van AI in de prenatale echoscopie

Hoewel recente studies veelbelovende resultaten laten zien voor de toekomstige rol van AI binnen de prenatale echoscopie, blijven er belangrijke uitdagingen bestaan die overwonnen moeten worden voordat deze technologie op verantwoorde wijze geïntegreerd kan worden in de klinische praktijk.

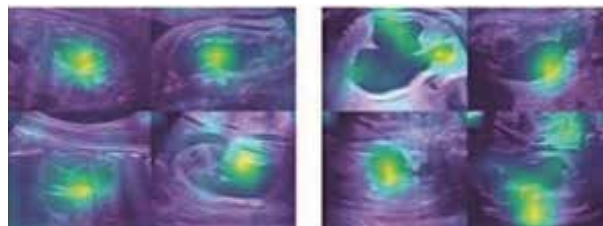
Uitdagingen in het verzamelen van representatieve data

Een van de grootste uitdagingen is het gebrek aan representatieve, prospectief verzamelde datasets. Het verzamelen van voldoende en representatieve prenatale echobeelden is complex: aangeboren afwijkingen zijn relatief zeldzaam en beelden worden doorgaans in verschillende vlakken of doorsneden vastgelegd.² Dit maakt het uitdagend om grote, gestandaardiseerde datasets op te bouwen.

Om het gebrek aan grote hoeveelheden data deels te compenseren, worden technieken zoals data-augmentatie toegepast. Hierbij worden bestaande echobeelden subtiel aangepast, bijvoorbeeld door rotatie of variatie in echogeniciteit, waardoor kunstmatig extra trainingsbeelden worden gegenereerd.² Maar het ontbreken van gestandaardiseerde methoden om de benodigde steekproefgrootte voor AI-modellen te bepalen blijft een bijkomend probleem, waardoor studies sterk verschillen in omvang en onderlinge vergelijking lastig blijft.²

Ethische overwegingen en juridische aspecten van AI in de klinische praktijk

Veel huidige AI-studies zijn gebaseerd op retrospectieve datasets met variabele beeldkwaliteit en heterogene data.^{1,2} Hoewel deze datasets eenvoudiger beschikbaar zijn, kunnen zij leiden tot modellen die minder goed generaliseren naar de klinische praktijk. Prospectieve validatie in een klinische setting blijft daarom essentieel om de betrouwbaarheid van AI-systemen te waarborgen. Daarnaast vraagt de implementatie van AI om transparantie in de besluitvorming van algoritmen. Het is van belang dat de manier waarop een model tot een bepaalde classificatie of uitkomst komt, inzichtelijk en controleerbaar is voor de gebruiker, zodat de resultaten kritisch kunnen worden beoordeeld. Dit aspect vormt met



Figuur 3. AREPAS-studie, waarin Explainable AI (XAI) laat zien welke beeldkenmerken bijdragen aan de voorspelling van de postnatale uitkomst. Links: foetale nieren met een gunstige uitkomst. Rechts: foetale nieren met een ongunstige uitkomst.

name bij deep learning-modellen een uitdaging, omdat de interne besluitvorming (figuur 2) vaak complex en moeilijk te doorgronden is, wat leidt tot de zogenoemde 'black box'. Om AI-modellen te kunnen implementeren in de praktijk, moeten juridische kwesties zoals aansprakelijkheid bij fouten duidelijk gedefinieerd zijn. Een belangrijke stap richting verantwoorde en effectieve samenwerking tussen de arts en AI is de ontwikkeling en toepassing van 'Explainable AI' (XAI). Deze benadering maakt inzichtelijk hoe het model tot beslissingen komt, bijvoorbeeld door middel van heatmaps die belangrijke kenmerken tonen waarop de voorspelling is gebaseerd (door middel van kleuringen in het beeld) (figuur 3). Dit vergroot de transparantie en bevordert de interpretatie van uitkomsten door de eindgebruiker.¹⁸ Want de arts blijft eindverantwoordelijk voor de uiteindelijke beslissingen en dient AI primair te beschouwen als een ondersteunend hulpmiddel dat het klinische oordeel aanvult maar niet vervangt.¹⁸

Conclusies

AI biedt binnen de prenatale diagnostiek veelbelovende mogelijkheden om de nauwkeurigheid, efficiëntie en consistentie van de diagnostiek en beeldanalyse te ondersteunen en te verbeteren. De toepassing van AI binnen de prenatale echoscopie bevindt zich echter nog in een vroeg ontwikkelingsstadium. In de komende jaren zal het aan ons zijn om de technische, klinische, juridische en ethische uitdagingen aan te pakken die nodig zijn voor een verantwoorde integratie van deze technologieën in de dagelijkse klinische praktijk. Een succesvolle implementatie vraagt om een diepgaand begrip van de onderliggende principes van AI en bewustzijn van de mogelijke valkuilen die zich kunnen voordoen. Kritische beoordeling en menselijke verantwoordelijkheid moeten daarbij centraal staan. Alleen dan kunnen deze technologieën daadwerkelijk bijdragen aan en zorgverleners ondersteunen bij prenatale diagnostiek en besluitvorming, in plaats van hen te vervangen.

Referenties

- Horgan, R., Nehme, L., and Abuhamad, A. (2023). Artificial intelligence in obstetric ultrasound: A scoping review. *Prenat Diagn* 43, 1176-1219. 10.1002/pd.6411.
- Ramirez Zegarra, R., and Ghi, T. (2023). Use of artificial intelligence and deep learning in fetal ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 62, 185-194. 10.1002/uog.26130.
- He, F., Wang, Y., Xiu, Y., Zhang, Y., and Chen, L. (2021). Artificial Intel-

- ligence in Prenatal Ultrasound Diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 8, 729978. 10.3389/fmed.2021.729978.
4. Espinoza, J., Good, S., Russell, E., and Lee, W. (2013). Does the use of automated fetal biometry improve clinical work flow efficiency? *J Ultrasound Med* 32, 847-850. 10.7863/ultra.32.5.847.
 5. Li, P., Zhao, H., Liu, P., and Cao, F. (2020). Automated measurement network for accurate segmentation and parameter modification in fetal head ultrasound images. *Med Biol Eng Comput* 58, 2879-2892. 10.1007/s11517-020-02242-5.
 6. Zhu, F., Liu, M., Wang, F., Qiu, D., Li, R., and Dai, C. (2021). Automatic measurement of fetal femur length in ultrasound images: a comparison of random forest regression model and SegNet. *Math Biosci Eng* 18, 7790-7805. 10.3934/mbe.2021387.
 7. Matthew, J., Skelton, E., Day, T.G., Zimmer, V.A., Gomez, A., Wheeler, G., Toussaint, N., Liu, T., Budd, S., Lloyd, K., et al. (2022). Exploring a new paradigm for the fetal anomaly ultrasound scan: Artificial intelligence in real time. *Prenat Diagn* 42, 49-59. 10.1002/pd.6059.
 8. Burgos-Artizzu, X.P., Coronado-Gutierrez, D., Valenzuela-Alcaraz, B., Bonet-Carne, E., Eixarch, E., Crispi, F., and Gratacos, E. (2020). Evaluation of deep convolutional neural networks for automatic classification of common maternal fetal ultrasound planes. *Sci Rep* 10, 10200. 10.1038/s41598-020-67076-5.
 9. Drukker, L. (2024). The Holy Grail of obstetric ultrasound: can artificial intelligence detect hard-to-identify fetal cardiac anomalies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 64, 5-9. 10.1002/uog.27703.
 10. Athalye, C., van Nisselrooij, A., Rizvi, S., Haak, M.C., Moon-Grady, A.J., and Arnaut, R. (2024). Deep-learning model for prenatal congenital heart disease screening generalizes to community setting and outperforms clinical detection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 63, 44-52. 10.1002/uog.27503.
 11. Day, T.G., Matthew, J., Budd, S.F., Venturini, L., Wright, R., Farruggia, A., Vigneswaran, T.V., Zidere, V., Hajnal, J.V., Razavi, R., et al. (2024). Interaction between clinicians and artificial intelligence to detect fetal atrioventricular septal defects on ultrasound: how can we optimize collaborative performance? *Ultrasound Obstet Gynecol* 64, 28-35. 10.1002/uog.27577.
 12. Patey, O., Hernandez-Cruz, N., D'Alberty, E., Salovic, B., Noble, J.A., Papageorghiou, A.T., and Group, C.R. (2025). Prenatal detection of congenital heart defects using the deep learning-based image and video analysis: protocol for Clinical Artificial Intelligence in Fetal Echocardiography (CAIFE), an international multicentre multidisciplinary study. *BMJ Open* 15, e101263. 10.1136/bmjopen-2025-101263.
 13. Hesse, L.S., Aliasi, M., Moser, F., Consortium, I., Haak, M.C., Xie, W., Jenkinson, M., and Namburete, A.I.L. (2022). Subcortical segmentation of the fetal brain in 3D ultrasound using deep learning. *Neuroimage* 254, 119117. 10.1016/j.neuroimage.2022.119117.
 14. Huang, R., Xie, W., and Alison Noble, J. (2018). VP-Nets: Efficient automatic localization of key brain structures in 3D fetal neurosonography. *Med Image Anal* 47, 127-139. 10.1016/j.media.2018.04.004.
 15. Lin, M., He, X., Guo, H., He, M., Zhang, L., Xian, J., Lei, T., Xu, Q., Zheng, J., Feng, J., et al. (2022). Use of real-time artificial intelligence in detection of abnormal image patterns in standard sonographic reference planes in screening for fetal intracranial malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 59, 304-316. 10.1002/uog.24843.
 16. Namburete, A.I., Stebbing, R.V., Kemp, B., Yaqub, M., Papageorghiou, A.T., and Alison Noble, J. (2015). Learning-based prediction of gestational age from ultrasound images of the fetal brain. *Med Image Anal* 21, 72-86. 10.1016/j.media.2014.12.006.
 17. Grandjean, H., Larroque, D., and Levi, S. (1999). The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 181, 446-454. 10.1016/s0002-9378(99)70577-6.
 18. Drukker, L., Noble, J.A., and Papageorghiou, A.T. (2020). Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 56, 498-505. 10.1002/uog.22122.

ntog 25/8

Virtual reality in de klinische praktijk van prenatale screening en diagnostiek

Kristel Zandbergen *arts foetale geneeskunde, PhD-student (vanaf 2026 aios radiologie)*

Fleur F. Bakker *arts foetale geneeskunde, PhD-student*

dr. Carsten S. Pietersma *aios gynaecologie*

drs. Lotte van den Aardwegh *PhD-student*

dr. Anton H.J. Koning *assistent professor*

prof. dr. Eric A.P. Steegers *gynaecoloog, hoogleraar en afdelingshoofd*

dr. Annemarie G.M.G.J. Mulders *gynaecoloog-perinatoloog*

dr. Melek Rousian *gynaecoloog-perinatoloog, universitair hoofddocent allen Erasmus MC*

Sinds de jaren 80 wordt 3D-echografie ingezet als aanvulling op 2D-beeldvorming. Virtual reality (VR) maakt het mogelijk om 3D-data om te zetten in een hologram dat gevisualiseerd en geanalyseerd kan worden in een virtuele ruimte. Deze modaliteit is sinds 2023 geïntegreerd in de patiëntenzorg van het Erasmus MC, waar het

bijdraagt aan nog verbeterde visualisatie, patiëntgerichte counseling en efficiëntere diagnostiek. Toekomstige ontwikkelingen omvatten kunstmatige intelligentie voor geautomatiseerde metingen en een bredere toepassing van VR in de zorg.

Sinds de jaren 80 wordt 3D-echografie als additionele techniek boven op de reguliere 2D-techniek, toegepast. Wanneer een 3D-opname echter op een plat beeldscherm wordt weergegeven, wordt de derde dimensie – diepte – niet volledig benut. Met behulp van VR is het mogelijk om een driedimensionale dataset om te zetten in een holografisch beeld dat kan worden geanalyseerd in een virtuele ruimte (figuur 1). Hierbij wordt gebruikgemaakt van een in eigen huis ontwikkelde volume rendering applicatie: V-Scope.^{1,2} Deze software maakt het mogelijk om 3D-data als hologrammen te visualiseren en faciliteert daarmee diepteperceptie en beoordeling in alle drie de dimensies. Aanvullend geeft deze VR-techniek onbeperkte mogelijkheden met betrekking tot de vergroting en rotatie van het geprojecteerde hologram en kan het hologram ook in ieder gewenst vlak worden aangesneden (video 1, zie QR-code). In het Erasmus MC wordt al meer dan 15 jaar gebruikgemaakt van deze innovatieve techniek en de bijbehorende projectieruimten (voorheen de I-Space en later de I-Wall). Met de uitvergroting van de beelden is het alsof men letterlijk 'in' de baarmoeder stapt.

Onderzoeksdoelinden

Oorspronkelijk werd VR bij het Erasmus MC met name ingezet voor onderzoeksdoelinden, zoals in het Jonge Zwangerschap Cohort (2004-2009)³, Rotterdam Periconceptie Cohort (Predict-studie sinds 2009)⁴, de VR FETUS-studie (2017-2021)⁵ en de Generation R Next-studie (2021-heden).⁶ Hierbij lag aanvankelijk de focus op het visualiseren van de (patho)fysiologie van de embryonale en placentaire ontwikkeling gedurende de vroege zwangerschap aan de hand van beelden verkregen met 3D-echoscopie.⁷⁻¹⁹ Later onderzocht VR FETUS-studie (QR-code naar volledige publicatie) in een randomized controlled trial de meerwaarde van 3D-VR bij de 13-weeken echo en toonde aan dat deze techniek even effectief en kosteneffectief was als traditionele 2D-beeldvorming, terwijl deelnemers een hogere kwaliteit van leven en minder depressieve gevoelens rapporteerde. Mede op basis van de bevindingen van de VR FETUS-studie wordt de VR technologie sinds oktober 2023 gebruikt in de klinische praktijk. In januari 2025 werd in het Erasmus MC 's werelds eerste poliklinisch centrum voor innovatieve prenatale beeldvorming geopend waar de VR-technologie prenataal wordt toegepast.

Klinische toepassing in de praktijk

In het Erasmus MC is 3D-VR geïntegreerd in de reguliere patiëntenzorg op de afdeling Foetale Geneeskunde. Bij verdenking op een foetale afwijking in het eerste trimester worden twee afspraken gepland. Tijdens de eerste wordt, naast het structureel 2D-echo-onderzoek, ook 3D-beeldvorming verricht. De foetale 3D-volumes worden vervolgens offline in VR opnieuw structureel beoordeeld. Tijdens het tweede aansluitende consult worden de 3D-beelden met de ouders besproken, wordt counseling aan de hand van deze beelden verricht en zo nodig aanvullende zorg geboden, zoals genetische diagnostiek of follow-up-echo's (voorbeeld poliklinische VR-toepassing in Erasmus MC: <https://youtu.be/kdVbaHLgRN4>). Belangrijke voordelen van een 3D-VR-aanpak zijn de patiëntgerichte benadering, verbeterde klinische toepasbaarheid en



Figuur 1. Setting in de i-Wall waarbij de onderzoeker met behulp van een VR-bril een holografische weergave van een foetus observeert.



Figuur 2. Een foetus bij een zwangerschapsduur van 13 weken en 5 dagen met de verdenking op een anencephalie in 2D (links) en 3D-VR (rechts).

optimalisatie van beeldvorming. Doordat het 3D-VR-beeld tijdens de counseling eenvoudiger te interpreteren is, begrijpen ouders beter wat er speelt, wat het begrip en de acceptatie van eventuele foetale afwijkingen vergroot. In sommige gevallen kan dit bijdragen aan de prenatale binding, al is dit nog onderwerp van onderzoek. Bovendien is een offline 3D-VR-analyse minder belastend, doordat langdurige of herhaalde (inwendige) live-scans minder vaak nodig zijn.

Offline analyse van 3D-beelden biedt in dit kader belangrijke voordelen: de beelden kunnen onafhankelijk van tijd en locatie worden beoordeeld, waardoor ook beoordeling op afstand mogelijk is en specialistische expertise efficiënter wordt ingezet. Omdat de analyse plaatsvindt op opgeslagen datasets, is men minder afhankelijk van foetale factoren zoals beweging tijdens het onderzoek. Het offline beoordelen van beelden maakt het bovendien mogelijk om deze op een later moment uitgebreider te analyseren en intercollegiaal overleg te voeren – iets wat in andere vormen van medische beeldvorming al gebruikelijk is. Door het hologram in alle dimensies te kunnen beoordelen, biedt de 3D-VR-techniek dezelfde voordelen als een live-echo, maar zonder de emotionele belasting voor ouders en de fysieke belasting van een langdurig onderzoek voor de patiënt. Figuur 2 toont een foetus bij een zwangerschapsduur van 13 weken en 5 dagen met de verdenking op een anencephalie in 2D (links) en 3D-VR (rechts). De ervaringen van ouders zijn overwegend positief. Ze geven



aan dat de VR-beelden bijdragen aan een beter begrip van de medische informatie. Daarnaast lijkt het zien van het kind als hologram het proces van acceptatie en verwerking, met name bij afwijkende bevindingen, te ondersteunen. In de VR FETUS-studie 2.0 wordt verder onderzoek gedaan naar niet alleen de detectiegraad van afwijkingen, maar ook naar de prenatale moeder-kindbinding.

Een blik in de toekomst

Naast structurele analyse van de foetus, is de afgelopen jaren ook veel onderzoek verricht naar aanvullende toepassingen van de VR-technologie.²⁰ Er is bijvoorbeeld gekeken naar extra-foetale componenten als de dooierzak, vruchtzak²¹ en de placenta (vascularisatie).^{22,23} Deze structuren leveren belangrijke informatie over de algehele groei en ontwikkeling van een zwangerschap. Naast conventionele biometrische metingen biedt 3D-VR de mogelijkheid tot nauwkeurige volumemetingen, die bovendien steeds vaker (semi-)geautomatiseerd kunnen worden uitgevoerd.^{6, 24-28} Precies op het snijvlak van beeldvorming en automatisering komt kunstmatige intelligentie (AI) om de hoek kijken.²⁹⁻³¹ AI heeft namelijk het potentieel om (semi-)automatische volume metingen te verrichten en patronen te herkennen die voor het menselijk oog minder zichtbaar zijn. Binnen het Erasmus MC wordt actief gewerkt aan de integratie van AI-tools voor het markeren van foetale afwijkingen, het automatiseren van volume metingen en genereren van meetwaarden.²⁹⁻³¹ Dit gebeurt binnen het project FAST-AI – Kansrijke Start, een strategisch publiek-privaat partnerschap. Een toekomstig scenario zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat volumes van een geselecteerde populatie *on-remote* met behulp van 3D-VR worden beoordeeld. Hiermee wordt hoogwaardige expertise op afstand beschikbaar – een belangrijke stap richting landelijke spreiding van topzorg.

Conclusie

De implementatie van 3D-VR in de dagelijkse klinische praktijk van het Erasmus MC is een voorbeeld van hoe innovatieve technologie van toegevoegde waarde kan zijn bij het leveren van zorg op maat. Het maakt efficiëntere en nauwkeurigere diagnostiek mogelijk, ondersteunt counseling en vergroot de betrokkenheid van de patiënt. In combinatie met AI zou een krachtig instrument kunnen ontstaan, dat, mits goed ingezet, een belangrijk antwoord kan bieden op de toenemende zorgvraag en arbeidskrachte. De komende jaren zal de focus liggen op verdere integratie, opschaling naar andere centra, en de validatie van eventuele overige AI-toepassingen. Wat vaststaat: de toekomst van prenatale diagnostiek is virtueel, visueel én mensgericht.

Referenties

- Koning AH, Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Goedknecht L, Steegers EA, van der Spek PJ. V-scope: design and implementation of an immersive and desktop virtual reality volume visualization system. *Stud Health Technol Inform.* 2009;142:136-8.
- Baken L, van Gruting IM, Steegers EA, van der Spek PJ, Exalto N, Koning AH. Design and validation of a 3D virtual reality desktop system for sonographic length and volume measurements in early pregnancy evaluation. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(3):164-70.
- Rousian M, Groenenberg IA, Hop WC, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. Human embryonic growth and development of the cerebellum using 3-dimensional ultrasound and virtual reality. *Reprod Sci.* 2013;20(8):899-908.
- Rousian M, Schoenmakers S, Eggink AJ, Gootjes DV, Koning AHJ, Koster MPH, et al. Cohort Profile Update: the Rotterdam Periconceptual Cohort and embryonic and fetal measurements using 3D ultrasound and virtual reality techniques. *Int J Epidemiol.* 2021;50(5):1426-71.
- Pietersma CS, Mulders A, Moolenaar LM, Hunink MGM, Koning AHJ, Willemsen SP, et al. First trimester anomaly scan using virtual reality (VR FETUS study): study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):515.
- Wiertsema CJ, Erkamp JS, Mulders A, Steegers EAP, Duijts L, Koning AHJ, et al. First trimester fetal proportion volumetric measurements using a Virtual Reality approach. *Prenat Diagn.* 2021;41(7):868-76.
- Pietersma CS, Mulders A, Willemsen SP, Graafland N, Altena AC, Koning AHJ, et al. Embryonic morphological development is delayed in pregnancies ending in a spontaneous miscarriage. *Hum Reprod.* 2023;38(5):820-9.
- Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(11):743-52.
- Baken L, Rousian M, Koning AH, Bonsel GJ, Eggink AJ, Cornette JM, et al. First-Trimester Detection of Surface Abnormalities: A Comparison of 2- and 3-Dimensional Ultrasound and 3-Dimensional Virtual Reality Ultrasound. *Reprod Sci.* 2014;21(8):993-9.
- Baken L, Exalto N, Benoit B, van der Spek PJ, Steegers EA, Groenenberg IA. Differentiation of early first-trimester cranial neural tube defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(6):711-2.
- Baken L, Benoit B, Koning AHJ, Willemsen SP, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RPM, et al. First-trimester hand measurements in euploid and aneuploid human fetuses using virtual reality. *Prenat Diagn.* 2014;34(10):961-9.
- Baken L, Benoit B, Koning AHJ, van der Spek PJ, Steegers EAP, Exalto N. First-Trimester Crown-Rump Length and Embryonic Volume of Fetuses with Structural Congenital Abnormalities Measured in Virtual Reality: An Observational Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1953076.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Hop WC, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. First-trimester crown-rump length and embryonic volume of aneuploid fetuses measured in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):521-5.
- Rousian M, Groenenberg IAL, Hop WC, Koning AHJ, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Human embryonic growth and development of the cerebellum using 3-dimensional ultrasound and virtual reality. *Reprod Sci.* 2013;20(8):899-908.
- Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Hop WC, van der Spek PJ, Steegers EAP, Exalto N. First trimester umbilical cord and vitelline duct measurements using virtual reality. *Early Hum Dev.* 2011;87(2):77-82.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Groenenberg IAL, Smit BJ, Brezinka C, Van der Spek PJ, Steegers EAP. Using virtual reality for evaluation of fetal ambiguous genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):510-4.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Hop WC, Rousian M, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Reliability of three-dimensional sonographic measurements in early pregnancy using virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):910-6.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Hop WC, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Innovative virtual reality measurements for embryonic growth and development. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1404-10.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Embryonic staging using a 3D virtual reality system. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1479-84.

20. Zandbergen K, Mulders A, Pietersma CS, Koning AHJ, de Bakker BS, Steegers EAP, Rousian M. An overview and evaluation of first-trimester physiological fetal human anatomy using 3-dimensional ultrasound combined with virtual reality techniques. *Hum Reprod.* 2025.
21. Rousian M, Koning AH, Hop WC, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. Gestational sac fluid volume measurements in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(5):524-9.
22. de Vos ES, Koning AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, van Rijn BB, Steegers EAP, Mulders A. Assessment of first-trimester utero-placental vascular morphology by 3D power Doppler ultrasound image analysis using a skeletonization algorithm: the Rotterdam Periconception Cohort. 2022.
23. Reijnders IF, Mulders A, Koster MPH, Koning AHJ, Frudiger A, Willemsen SP, et al. New imaging markers for preconceptional and first-trimester utero-placental vascularization. *Placenta.* 2018;61:96-102.
24. Wiertsema CJ, Sol CM, Mulders A, Steegers EAP, Duijts L, Gaillard R, et al. Innovative approach for first-trimester fetal organ volume measurements using a Virtual Reality system: The Generation R Next Study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):599-609.
25. Zandbergen K, Rousian M, Griep QJC, Koning AHJ, Cornette JM, Rebel BR, et al. First-Trimester Fetal Cardiac Function Measurements Using Spatio-Temporal Image Correlation and Two Ultrasound-Related Post-Processing Methods: A Feasibility and Reproducibility Study. *Prenat Diagn.* 2025.
26. Rousian M, Koning AHJ, Van Oppenraaij RHF, Hop WC, Verwoerd-Dikkeboom CM, Van Der Spek PJ, et al. An innovative virtual reality technique for automated human embryonic volume measurements. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2210-6.
27. Rousian M, Hop WC, Koning AHJ, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. First trimester brain ventricle fluid and embryonic volumes measured by three-dimensional ultrasound with the use of I-Space virtual reality. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1181-9.
28. Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AHJ, Hop WC, Van Der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Early pregnancy volume measurements: Validation of ultrasound techniques and new perspectives. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(2):278-85.
29. Bastiaansen WAP, Klein S, Hojeij B, Rubini E, Koning AHJ, Niessen W, et al. Automatic Human Embryo Volume Measurement in First Trimester Ultrasound From the Rotterdam Periconception Cohort: Quantitative and Qualitative Evaluation of Artificial Intelligence. *J Med Internet Res.* 2025;27:e60887.
30. Bastiaansen WAP, Klein S, Koning AHJ, Niessen WJ, Steegers-Theunissen RPM, Rousian M. Computational methods for the analysis of early-pregnancy brain ultrasonography: a systematic review. *EBio-Medicine.* 2023;89:104466.
31. Bastiaansen WAP, Rousian M, Steegers-Theunissen RPM, Niessen WJ, Koning A, Klein S. Towards Segmentation and Spatial Alignment of the Human Embryonic Brain Using Deep Learning for Atlas-Based Registration. *Lect Notes Comput Sc.* 2020;12120:34-43.

ntog 25/8

Wat kunnen we aan innovaties verwachten bij de foetale chirurgie?

dr. Femke Slaghekke *gynaecoloog-perinatoloog*

dr. Claar M.M. Lap *gynaecoloog-perinatoloog*

drs. Floor. M.M. Prein *gynaecoloog-perinatoloog*

prof. dr. Enrico Lopriore *neonatoloog*

prof. dr. Monique C. Haak *gynaecoloog-perinatoloog*

allen LUMC, Leiden, mede namens het team foetale therapie

De foetale chirurgie in Nederland kent haar oorsprong in 1965, met de eerste intra-uteriene bloedtransfusie bij een foetus met rhesusantagonisme. De omstandigheden van toen, gekenmerkt door een gebrek aan precisie in zowel indicatiestelling als beeldvorming, staan in schril contrast met de sneltreinvaart waarin het vakgebied zich vandaag de dag ontwikkelt. Lag de nadruk in de vorige eeuw nog primair op het overbruggen van tijdelijke, levensbedreigende foetale aandoeningen zoals bloedgroepantagonisme en het tweelingtransfusiesyndroom (TTS)^{1,2}, de komende decennia zullen in het teken staan van het verminderen van morbiditeit bij aangeboren afwijkingen en mogelijk zelfs het genezen van genetische aandoeningen. Tegelijkertijd blijft er een continue noodzaak om bestaande chirurgische technieken te verbeteren, met als doel complicaties te reduceren en de succesansen te vergroten.

Innovaties binnen het bestaande palet

Foetoscopische interventies

Een van de grootste uitdagingen in de scopische foetale chirurgie blijft het optreden van gebroken vliezen (PPROM). Opvallend is de recente bevinding dat na open foetale chirurgie voor spina bifida middels een uterotomie, waarbij de vliezen in de hechtingen worden gevat, significant minder vaak PPROM optreedt dan na de foetoscopische benadering.³ Dit inzicht heeft geleid tot hernieuwde aandacht voor het chirurgisch sluiten van de foetoscopische toegangspooten.^{4,5} Een betere sluiting zou een belangrijke verbetering kunnen zijn voor foetoscopische ingrepen.

Op instrumenteel gebied worden op korte termijn foetoscopen verwacht met een roteerbare camera en flexiemogelijkheden. Dit vergroot, bij laserbehandeling voor TTS, de bereikbaarheid van moeilijk toegankelijk placenta oppervlak

en anastomosen zoals bij een voorwand placenta.^{6,7} Een ander alternatief voor technisch uitdagende of niet-haalbare foetoscopische laserbehandeling is de occlusie van moeilijk te bereiken anastomosen middels high-intensity focused ultrasound (HIFU), waarvan de eerste resultaten verwacht worden.⁸ Hoewel lasertherapie voor TTS een geaccepteerde behandeling is met een hoge 'handicap-free survival', kunnen deze innovaties de uitkomsten verder verbeteren voor deze specifieke complexe casus.

Een andere indicatie voor foetoscopie is het plaatsen van een tracheaballon voor een selecte groep patiënten met een congenitale hernia diafragmatica (CHD). De rationale voor het plaatsen van de ballon is het bevorderen van de longontwikkeling bij CHD en de overleving te verbeteren. Er is een nieuwe ballon in ontwikkeling die magnetisch kan worden geleegd, waardoor een tweede foetoscopie om de ballon te verwijderen voor de partus niet meer nodig zal zijn. De eerste studieresultaten worden binnenkort verwacht.⁹

Shunts

Shunts worden geplaatst voor de drainage van pleuravocht of cystevocht bij congenital pulmonary airway malformation (CPAM), met name wanneer een levensbedreigende decompensatio cordis ontstaat. De shunt verlaagt de druk in de thorax, waardoor de hemodynamiek kan herstellen.^{10,11} Door aangescherpte CE-certificeringseisen verdween recent de Rodeck-shunt van de markt en maakte plaats voor de Somatex-shunt.¹² Hoewel het dunne introductiesysteem een veronderstelde lagere kans op PPROM zou geven, bleek na enkele jaren dat occlusie en dislocatie vaker voorkwamen. Nog niet gepubliceerd onderzoek geïnitieerd door het LUMC, bevestigde dat de (niet meer verkrijgbare) Rodeck-shunt superieur functioneerde. Momenteel wordt in de VS een nieuwe shunt ontwikkeld die zowel chirurgisch gemak als functioneren lijkt te verbeteren. Dit systeem krijgt een klepmechanisme dat met name voor foetale blaasobstructie (LUTO) van meerwaarde is omdat het fysiologische vulling en lediging van de blaas mogelijk maakt.¹³ Het huidige dunne Somatex-systeem maakt het ontlasten van de foetale LUTO aan het eind van het eerste trimester mogelijk waarbij aanwijzingen van behouden nierfunctie beschreven zijn.¹⁴ De consequenties voor de blaasontwikkeling en de veelvoorkomende erectieproblematiek bij jongens zijn echter nog onduidelijk en worden uitvoerig besproken in de counseling alvorens over te gaan op shuntplaatsing.

Open foetale chirurgie

Voor open foetale chirurgie middels uterotomie is spina bifida de meest voorkomende aandoening. Wereldwijd verkennen meerdere groepen een foetoscopische benadering om het risico op dehiscentie van het uterotomielitteken (circa 10% na open chirurgie) in een volgende zwangerschap te voorkomen. Na foetoscopische spina bifida repair is een vaginale baring mogelijk.¹⁵ Of deze benadering tot vergelijkbare resultaten leidt voor de aangedane foetus is echter nog onzeker.¹⁶ Andere nieuwere indicaties met een open chirurgische benadering worden op kleinere schaal toegepast, vooral bij het sacrococcygeaal teratoom, tumoren in de hoofdhalsregio en bij grote CPAM.⁷⁻²⁰



Figuur 1. Aantal inwoners (miljoenen) per foetaalchirurgiecentrum. Nederland valt op door de unieke gecentraliseerde zorg

Innovaties - new kids on the block

Dankzij de continue ontwikkeling van ecosystemen kan de foetale pathofysiologie steeds beter in beeld worden gebracht en begrepen worden. Dit heeft geleid tot nieuwe indicaties en interventiemogelijkheden.

Een voorbeeld is de partiële occlusie van de arterioveneuze (AV)-malformatie middels een coil bij de vena van Galen malformatie. Het primaire doel is om de AV-shunting te verminderen die verantwoordelijk is voor decompensatio cordis bij de foetus. Het secundaire doel is om het ruimte-innemende effect en de schade aan het hersenweefsel te beperken om de overlevingskansen te vergroten. In de VS zijn enkele foetussen op deze wijze behandeld; de middellangetermijnresultaten worden over enkele jaren verwacht.²¹

Foetale interventie voor hydrocephalus, in het bijzonder bij aquaductstenose, is één van de vroegst toegepaste foetale therapieën, waarbij een ventriculo-amniotische (VA) shunt wordt geplaatst. Deze risicovolle ingreep gaf geen betere uitkomst vergeleken met shuntplaatsing na de geboorte. Echter, vanwege technologische vooruitgang (zoals echografie, MRI en genetische diagnostiek), en verbeterde ontworpen shunts wordt foetale therapie voor hydrocephalus opnieuw geëvalueerd.²² Op het gebied van aangeboren hartafwijkingen wordt gezocht naar interventies om prenataal een restrictief foramen ovale te openen. Een restrictief atriumseptum kan postnataal direct leiden tot cardiovasculaire instabiliteit en asfyxie bij het hypoplastisch linkerhartsyndroom (HLHS) en bij transpositie van de grote vaten. Bij HLHS kan het bovendien leiden tot een abnormale ontwikkeling van het lymfesysteem van het longvatbed, wat de prognose zeer somber maakt. Het risico van deze ingrepen in het derde trimester lijkt beperkt, wat een reden zou kunnen zijn om dit gecentraliseerd in Nederland op te starten. Vooral nog blijft de indicatiestelling het grootste probleem: hoewel de acute neonatale situatie goed bekend is, is de voorspellende waarde van de echoscopische parameters nog onvoldoende om de interventie te rechtvaardigen.^{23,24}

Daarnaast wordt geëxperimenteerd met het foetoscopisch sluiten van gastroschisis.²⁵ Hoewel deze aandoening een relatief goede prognose heeft, bestaat een subgroep met veel morbiditeit en langetermijngevolgen. Vroege detectie blijkt lastig²⁶, maar de ingreep lijkt waardevol om plaquevorming,

de bijbehorende steriele ontsteking, vroeggeboorte, foetale pijn en IUVD te voorkomen. Uitdagend blijft om vast te stellen of de complicaties van de ingreep opwegen tegen de veronderstelde voordelen.

De toekomst: therapie voor genetische aandoeningen

In de toekomst zal de foetale therapie zich ook gaan richten op genetische afwijkingen.²⁷ De potentiële voordelen van moleculaire of genetische therapie *in utero* zijn significant: het foetale immuunsysteem is nog relatief tolerant, de bloed-hersenbarrière is minder ontwikkeld, en door vroegtijdige behandeling kan schade voorkomen worden. Bovendien maakt het geringe gewicht van de foetus het mogelijk om zeer kostbare medicatie in veel kleinere hoeveelheden toe te dienen.

Modulatie van gene-pathways

Een voorbeeld is sirolimus bij foetale tubereuze sclerose (TS): sirolimus onderbreekt de overactieve mTOR-route dat resulteert in het slinken van rhabdomyomen en een afname van hersenen tubers.²⁹ Een ander voorbeeld is de toediening van het recombinant eiwit ectodysplasine A bij een foetus met een variant in het EDA-gen, die de aanleg van zweetklieren en tanden verstoort.²⁸

Enzyme Replacement Therapy (ERT)

ERT is postnataal beschikbaar voor de behandeling van de ziektes Tay-Sachs, Gaucher en Pompe. Het intrauterien toepassen van ERT kan neurologische schade verminderen en hydrops foetalis behandelen. Men vermoedt dat de immuuntolerantie toeneemt als het foetale immuunsysteem het enzym als 'eigen' leert herkennen. De PEARL-trial in de VS onderzoekt de effectiviteit en veiligheid (fase 1) van herhaalde intraveneuze toediening bij zes behandelde kinderen.³⁰

Stamceltransplantatie

Hoewel SCID (Severe combined immune deficiency) al in 1996 intra-uterien werd behandeld³¹, heeft de postnatale behandeling zo'n hoge succeskans dat het voordeel van prenatale behandeling beperkt is.³² Pogingen om alfa-thalassemie-major te corrigeren met maternale beenmergcellen zijn gepauzeerd wegens onvoldoende 'engraftment'. De huidige strategie is IUT's gevolgd door een neonatale stamceltransplantatie, wat recent in Leiden succesvol is uitgevoerd. In de inmiddels gepauzeerde BOOSB4-trial bij osteogenesis imperfecta werden foetale leverstamcellen getransplanteerd via de vena umbilicalis dat resulteerde in drie foetaal behandelde patiënten tot voldoende engraftment en 75% minder fracturen.³³

Gene Modifying Therapies

Medicamenten die genexpressie beïnvloeden worden toegepast bij kinderen met SMA of Duchenne. Risdiplam (bij verdenking op SMA) is recent in trialverband foetaal toegepast, waarbij één foetus via orale toediening aan de moeder is behandeld.³⁴ Het LUMC neemt deel aan een consortium dat middels *non-viral gene transfer* in de apex van het foetale hart myocardiocellen genetisch wil veranderen om een pacemakerfunctie te creëren ter behandeling van foetaal hartblok.³⁵

Ethiek, centralisatie en netwerkgeneskunde

Waar in het verleden nieuwe interventies werden geprobeerd uit wanhoop over het naderende verlies van het kind, vinden innovaties nu plaats binnen strikte ethische kaders. Randvoorwaarden voor nieuwe foetale behandelingen zijn: zekerheid over de diagnose en het natuurlijk beloop, een duidelijk voordeel van prenatale interventie, en het niet nadelig zijn van de ingreep voor de moeder. Een beperkend praktisch probleem is de beschikbaarheid en certificering van materialen.³⁶

Deze innovaties zijn de basis van intensieve, vaak jarenlange samenwerking tussen klinici en basale wetenschappers (genetica, immunologie). Omdat het vrijwel zonder uitzondering om zeldzame aandoeningen gaat, is netwerkgeneskunde essentieel. Kennisuitwisseling en samenwerking, zowel nationaal als internationaal, zijn cruciaal. In een alliantie tussen de Universiteit Leuven (België), het Karolinska Instituut (Stockholm, Zweden) en het LUMC worden gezamenlijke onderzoeksprojecten, auditing en onderwijs vormgegeven voor foetale therapieën.³⁷⁻⁴⁰ Verwijzen naar een centrum dat hierdoor volume kan opbouwen (centralisatie), is een voorwaarde voor innovatie en het rapporteren over follow-up. Nederland wordt internationaal geroemd om de centralisatie op het gebied van de zeldzame ingrepen bij intra-uteriene chirurgie. Centralisatie leidt tot betere expertise, exposure en uiteindelijk betere zorg en uitkomsten zoals weergegeven in figuur 1 (aantal inwoners per foetaalchirurgiecentrum). Als land hebben we een enorme staat van dienst opgebouwd door te publiceren over grote cohorten, waarbij we uniek zijn in het rapporteren over de lange-termijn follow-up.⁴¹⁻⁴³ Gezien de afnemende vaardigheid in naaldgeleide ingrepen - door minder indicaties voor amniocentese en de verwachte daling in IUT's - is verdere centralisatie urgenter dan ooit. Het merendeel van de nieuwe therapieën is minimaal invasief en naald geleid. Met de bestaande infrastructuur en vaardigheden kan Nederland van grote betekenis zijn in internationale samenwerkingsverbanden.

Referenties

1. Health Council of the Netherlands. Fetal therapy. Update on the current level of knowledge. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/10E. 2008.
2. Van Der Veeken L, Couck I, Van Der Merwe J, De Catte L, Devlieger R, Deprest J, et al. Laser for twin-to-twin transfusion syndrome: a guide for endoscopic surgeons. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11(3):197-205.
3. de Oliveira Junior JP, Morais BA, Fernandes MNF, de Paula Mendes Teixeira OA, Lacerda AO, Ramos MV, et al. Open repair versus fetoscopic fetal surgery: Which is the best approach for intrauterine myelomeningocele correction? Systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2025;41(1):256.
4. Forde B, Martin S, Oria M, Kapke J, Krispin E, Peiro JL. Proof of concept testing of a vascular closure device for use in fetal surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2435468.
5. Krispin E, Qaderi S, Javinani A, Zargarzadeh N, Ville Y, Chmait RH, et al. Feasibility and efficacy of vascular closure device for sealing uterine entry site: preliminary results from pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;66(4):462-9.
6. Legrand J, Ourak M, Javaux A, Gruijthuisen C, Ahmad MA, Cleynenbreugel BV, et al. From a Disposable Ureteroscope to an Active Lightweight Fetoscope-Characterization and Usability Evaluation. *IEEE Robot Autom Lett*. 2018;3(4):4359-66.

7. Ahmad MA, Ourak M, Gruijthuisen C, Deprest J, Vercauteren T, Vander Poorten E. Deep learning-based monocular placental pose estimation: towards collaborative robotics in fetoscopy. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2020;15(9):1561-71.
8. Shaw CJ, Rivens I, Symonds-Taylor R, Giussani D, Ter Haar G, Lees C. OC13.08: First in-human use of high-intensity focused ultrasound to occlude placental vessels non-invasively in TTTS. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2022;60(S1):41-.
9. Sananes N, Basurto D, Cordier AG, Elie C, Russo FM, Benachi A, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion with Smart-TO balloon: Study protocol to evaluate effectiveness and safety of non-invasive removal. *PLoS One.* 2023;18(3):e0273878.
10. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn.* 2011;31(7):628-36.
11. Witlox R, Klumper F, Te Pas AB, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome after thoracoamniotic shunt placement for fetal hydrothorax. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(3):F245-F9.
12. Grandt J, Gottschalk I, Geipel A, Gembruch U, Simonini C, Weber E, et al. Intrauterine Thoracoamniotic Shunting of Fetal Hydrothorax with the Somatex Intrauterine Shunt: Intrauterine Course and Postnatal Outcome. *J Clin Med.* 2022;11(9).
13. Danzer E, Blumenfeld YJ, Arai T, Scuglia M, Johnson E, Wall JK, et al. The Vortex shunt: Short-term feasibility studies in the fetal lamb model of lower urinary tract obstruction and pleural effusion. *J Pediatr Urol.* 2025.
14. Gottschalk I, Berg C, Menzel T, Abel JS, Kribs A, Dubbers M, et al. Single-center outcome analysis of 46 fetuses with megacystis after intrauterine vesico-amniotic shunting with the Somatex(R)intrauterine shunt. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(1):145-58.
15. Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA, Belfort MA, Carreras E, Miller JL, et al. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):678 e1- e11.
16. Kunpalin Y, Sahakyan Y, Sander B, Snelgrove JW, Raghuram K, Kulkarni AV, et al. Comparison of open fetal, fetoscopic and postnatal surgical repair for open spina bifida: decision analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;66(4):433-42.
17. Cianci MC, Fusi G, Morini F, Severi E, Morabito A, Grimaldi C. Fetal treatment of sacrococcygeal teratoma: state of the art. *Front Pediatr.* 2025;13:1410269.
18. Fan D, Wu S, Wang R, Huang Y, Fu Y, Ai W, et al. Successfully treated congenital cystic adenomatoid malformation by open fetal surgery: A care-compliant case report of a 5-year follow-up and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(2):e5865.
19. Papastefan ST, Liesman DR, Ott KC, Scorletti F, Pombar XF, Shaaban AF, et al. Needle Fetal Thoracoscopy: A Technique to Assist with Ultrasound-Guided Placement of Challenging Thoracoamniotic Shunts. *Fetal Diagn Ther.* 2025;52(2):178-84.
20. Micheletti T, Castro PT, Araujo Junior E, Castellano MA, Andrade CF, Werner H. Fetal cervical sarcoma: Comparison between virtual and real fetal bronchoscopy. *J Clin Ultrasound.* 2024;52(9):1478-81.
21. Orbach DB, Shamshirsaz AA, Wilkins-Haug L, Guseh S, Krispin E, Tworetzky W, et al. In Utero Embolization for Fetal Vein of Galen Malformation. *JAMA.* 2025;334(10):878-85.
22. Qaderi S, Northam WT, Chmait RH, Krieger M, Ville Y, Warf BC, et al. Rationale for the use of fetal ventriculosubgaleal shunts for the treatment of aqueduct stenosis. *J Perinat Med.* 2025.
23. Jantzen DW, Moon-Grady AJ, Morris SA, Armstrong AK, Berg C, Dangel J, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Restrictive Atrial Septum: A Report From the International Fetal Cardiac Intervention Registry. *Circulation.* 2017;136(14):1346-9.
24. Qasim A, Morris SA, Belfort MA, Qureshi AM. Current Understanding of Indications, Technical Aspects and Outcomes of Fetal Cardiac Interventions. *Interv Cardiol Clin.* 2024;13(3):319-31.
25. Meinzer A, Durmaz LO, Menke EA, Zerwer H, Schmidt G, Burmeister M, et al. Validation of an instrument prototype for the minimally invasive fetal surgery of gastroschisis in an inanimate model. *Surg Endosc.* 2025;39(10):6597-606.
26. Lap C, Pistorius LR, Mulder EJH, Aliasi M, Kramer WLM, Bilardo CM, et al. Ultrasound markers for prediction of complex gastroschisis and adverse outcome: longitudinal prospective nationwide cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):776-85.
27. M. M. Meet the fetal surgeon forging CRISPR's next frontier: curing diseases in the womb. *STATnewscom.* 21-02-2024 ed. San Francisco: Stat10 2024.
28. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Korber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1604-10.
29. Uno K, Nomura Y, Kawaguchi M, Ebina A, Imanishi R, Kawai S, et al. Transplacental sirolimus: a new treatment strategy for life-threatening fetal cardiac rhabdomyomas-a case report. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):291.
30. Herzeg. In Utero Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Diseases: Interim Results and Technical Lessons from a First-in-Human Clinical Trial (PEARL Trial). 22 World Congress in Fetal Medicine; Prague, Czechia2025.
31. Flake AW, Zanjani ED. In utero hematopoietic stem cell transplantation. A status report. *JAMA.* 1997;278(11):932-7.
32. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999;340(7):508-16.
33. Sagar RL, Astrom E, Chitty LS, Crowe B, David AL, DeVile C, et al. An exploratory open-label multicentre phase I/II trial evaluating the safety and efficacy of postnatal or prenatal and postnatal administration of allogeneic expanded fetal mesenchymal stem cells for the treatment of severe osteogenesis imperfecta in infants and fetuses: the BOOSTB4 trial protocol. *BMJ Open.* 2024;14(6):e079767.
34. Finkel RS, Hughes SH, Parker J, Civitello M, Lavado A, Mefford HC, et al. Risdiplam for Prenatal Therapy of Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2025;392(11):1138-40.
35. Lin G, Cai J, Jiang H, Shen H, Jiang X, Yu Q, et al. Biological pacemaker created by fetal cardiomyocyte transplantation. *J Biomed Sci.* 2005;12(3):513-9.
36. Russo F, Benachi A, Meijer F, Cauvet F, Berrue-Gaillard H, Power B, et al. The Fall Out of the 2017 European Medical Device Regulation for Tracheal Occlusion. *Prenat Diagn.* 2025;45(4):539-43.
37. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, van Geloven N, Lopriore E, Smoleniec J, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):291 e1- e9.
38. Verduin EP, Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Schonewille H, van Kamp IL, et al. Long-Term follow up after intra-Uterine transfusion; the LOTUS study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:77.
39. de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, Petersen OB, Dziegiel MH, Sundberg K, et al. Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective, observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2024;11(12):e927-e37.
40. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingartner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2144-51.
41. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):180-6.
42. Witlox R, Lopriore E, Rijken M, Klumper F, Oepkes D, van Klink JMM. Long-Term Neurodevelopmental and Respiratory Outcome after Intrauterine Therapy for Fetal Thoracic Abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(3):162-7.
43. Knijnenburg PJC, Lopriore E, Slaghekke F, van Klink JMM. Long-term follow-up of complicated monochorionic twin pregnancies: Focus on neurodevelopment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;84:166-78.

Ontwikkelingen in foetale bewaking antepartum: van mens naar computer, van Doppler naar ECG

drs. Mariëlle E. Bruins *arts-onderzoeker, Amsterdam UMC en UMCG*

dr. Anouk Pels *aios gynaecologie, Amsterdam UMC*

prof. dr. Sanne J. Gordijn *gynaecoloog-perinatoloog, UMCG*

dr. Wessel Ganzevoort *gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC*

De beoordeling van de foetale conditie antepartum via cardiocografie (CTG) is onderwerp van snelle technologische vooruitgang. Innovaties zoals computer-geassisteerde CTG-analyse, non-invasieve foetale elektrocardiografie en risico-analyse met kunstmatige intelligentie bieden nieuwe mogelijkheden om de bestaande beperkingen van CTG-monitoring te ondervangen. Als deze technieken bijdragen aan een meer objectieve en nauwkeurige risico-inschatting, kan de timing van interventies worden verbeterd. In dit artikel bespreken we de huidige stand van zaken van deze veelbelovende innovaties.

De meest gebruikte techniek voor antepartum CTG-registratie, ook wel conventioneel of traditioneel CTG genoemd, is gebaseerd op Doppler-ultrageeluid. Deze methode kent echter beperkingen, zoals slechte signaalkwaliteit bij een hoog maternaal BMI of een ongunstige of wisselende foetale ligging. De beoordeling van het CTG is visueel door de obstetrisch zorgverlener, waarbij verschillende classificaties (zoals de criteria van de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)¹) kunnen worden gebruikt om het CTG te omschrijven en te classificeren als leidraad voor verdere klinische beslissingen. Een belangrijke beperking van deze methode is de subjectiviteit: er is een hoge inter- en intra-observatievariatie.²⁻⁴ De interpretatie van het CTG is complex en kent een grijs gebied tussen het duidelijk normale en duidelijk pre-terminale patroon, waarbij het onderscheid tussen pathologische en fysiologische variaties soms moeilijk te onderscheiden kan zijn.

Een betere beoordeling van het CTG geeft een betere inschatting van de foetale conditie en verbetert zo de timing van interventies. We beschrijven in dit artikel verschillende digitale innovaties binnen de klinische toepassing van antepartum CTG: computer-geassisteerde CTG-analyse (cCTG), registratie via non-invasief foetaal elektrocardiografie (NIFEKG) en het gebruik van kunstmatige intelligentie (AI).

Computer-geassisteerde CTG-analyse

cCTG is een breed begrip voor de geautomatiseerde beoordeling van het CTG met behulp van software. Binnen cCTG kan onderscheid worden gemaakt tussen individuele parameters die beoordeeld kunnen worden en systemen die deze parameters gecombineerd beoordelen. Voorbeelden van parameters die door cCTG kunnen worden geanalyseerd zijn onder andere: basale foetale hartfrequentie, long-term variation (LTV), short-term variation (STV), episodes met hoge of lage hartslagvariabiliteit, acceleraties en deceleraties.⁵

De belangrijkste voordelen van cCTG zijn:

- 1) objectieve en gestandaardiseerde beoordeling,
- 2) verbeterde reproduceerbaarheid,
- 3) automatische correctie voor zwangerschapsduur,⁵
- 4) kortere interpretatietijd,⁶
- 5) kwantitatieve analyse en trendanalyse over de tijd mogelijk.⁵

Buiten duidelijke pathologische afwijkingen zoals deceleraties, een bradycardie en een lage STV bij foetale groeirestrictie, heeft de toepassing van cCTG bij laag- of matig-risico-zwangerschappen een risico tot overmedicalisering door een verhoogde kans op fout-positieve bevindingen. Daarnaast is cCTG momenteel beperkt tot settings met voldoende technologische middelen.⁷

Tot op heden zijn er weinig tot geen prospectief gerandomiseerde studies verricht naar beleid gebaseerd op cCTG en de resultaten van beschikbare onderzoeken zijn conflicterend.^{8,9,10} Hierdoor ontbreekt het aan bewijs voor de daadwerkelijke meerwaarde van de systemen en/of individuele parameters bij het bepalen van het optimale moment van geboorte, zowel voor de korte- als langetermijntkomsten. Aanvullend bewijs is daarom noodzakelijk.¹¹ Recent is in Nederland in zes perinatale centra de eerste grootschalige trial gestart, de SAVE FGR-studie, waarin de toegevoegde waarde van STV-analyse bij vroege foetale groeirestrictie wordt onderzocht.¹²

cCTG-systeem

Het meest gevalideerde en klinisch toegepaste cCTG-systeem is het Dawes-Redman-algoritme, ook wel bekend als het Oxford FetalCare System of Oxford Sonicaid.⁵ Dit systeem baseert de beoordeling op tien criteria voor normaliteit, bijvoorbeeld de aanwezigheid van acceleraties en een episode met veel variabiliteit.⁵ Sinds 1991 is het systeem commercieel beschikbaar en het wordt inmiddels wereldwijd toegepast.⁶ De eerste beoordeling wordt uitgevoerd na tien minuten, en vervolgens elke twee minuten. De registratie wordt beëindigd zodra aan alle criteria is voldaan, wat bij gezonde foetussen gemiddeld binnen 12 tot 18 minuten gebeurt.^{6,13} Indien de criteria na 60 minuten nog niet zijn behaald is het noodzakelijk het CTG visueel te beoordelen en het volledige klinische beeld mee te wegen voor een juiste interpretatie.⁷ In het Verenigd Koninkrijk wordt het systeem routinematig aanbevolen voor antepartum CTG-monitoring. Het wordt beschouwd als een 'second line of defense' tegen interpretatiefouten, vooral bij minder ervaren zorgverleners.^{7,14}

Naast het Dawes-Redman-systeem zijn ook andere cCTG-systemen ontwikkeld.^{15,16} Verdere validatie is echter noodzakelijk. Vergelijkend onderzoek is vereist om de effectiviteit,

betrouwbaarheid en klinische toepasbaarheid van dergelijke cCTG-systemen in uiteenlopende populaties en settings te kunnen beoordelen.

Short term variation (STV)

STV is klinisch de meest relevante parameter van het antepartum cCTG.^{7,13,17-19} De STV-waarde is een objectieve maat voor de variabiliteit tussen opeenvolgende hartslagen van de foetus en biedt inzicht in de subtiele fluctuaties die met het blote oog niet te kwantificeren zijn. Visuele beoordeling van de variabiliteit is erg subjectief en het kan lastig zijn om te beoordelen of de variabiliteit normaal is, vooral bij zwangerschappen in een vroege zwangerschapsduur.

STV wordt uitgedrukt in milliseconden en is gedefinieerd volgens het Dawes-Redman-algoritme als de gemiddelde variatie tussen opeenvolgende hartslagepisoden van 3,75 seconden, berekend per minuut en vervolgens gemiddeld over de gehele CTG-opname.⁷ Tijdens een normale zwangerschap nemen de STV-waarden toe tussen 25 en 41 weken en dalen bij 42 weken.⁵ Een verminderde variabiliteit is geassocieerd met een verhoogd risico op hypoxie, foetale nood en ongunstige neonatale uitkomsten bij hoog-risicozwangerschappen zoals foetale groeirestrictie.^{7,13,20} In de TRUFFLE-studie werd bij vroege foetale groeirestrictie een STV-waarde onder de drempelwaarde (<3,5 ms tussen 26+0 en 28+6 weken en <4,0 ms tussen 29+0 en 31+6 weken) gehanteerd als indicatie tot interventie (sectio), vanwege het verhoogde risico op hypoxie bij de foetus.²¹ Een verlaagde STV-waarde kan ook fysiologisch voorkomen tijdens foetale slaap, maar als deze langer dan 60 minuten aanhoudt of persisteert bij opeenvolgende metingen, moet worden gedacht aan pathologische oorzaken zoals hypoxie.^{7,22}

De berekening van de STV-waarde volgens het algoritme van Dawes-Redman is ook geïmplementeerd in verschillende softwaretoepassingen van leveranciers van software van foetale monitoring. Desondanks is STV-analyse, net als cCTG-systemen, in Nederland nog niet routinematig geïmplementeerd en slechts in enkele centra beschikbaar.

Non-invasieve foetale electrocardiografie

Intrapartum kan foetaal ECG via een schedelelektrode worden verkregen, maar non-invasieve registratie in de antepartum fase is relatief nieuw en heeft zich recentelijk sterk ontwikkeld tot een veelbelovende techniek.¹⁷ Foetaal ECG werd voor het eerst beschreven door Cremer in 1906.²³ Des-

tijds was de non-invasieve registratie echter technisch zeer uitdagend door signaalverlies en beperkte analysemogelijkheden, waardoor Doppler-CTG vanaf de jaren zeventig de standaardmethode voor foetale bewaking werd.²⁴

Bij NIFECG worden elektroden op de buik van de moeder geplaatst, waarmee elektrofysiologische signalen worden geregistreerd. Met geavanceerde signaalverwerking kunnen de signalen worden gescheiden in foetaal ECG, maternaal ECG en uteriene elektromyografie. De output wordt gepresenteerd in een conventioneel CTG-formaat, maar biedt daarnaast de mogelijkheid om ECG-informatie te benutten voor (toekomstige) monitoringstrategieën. Door de directe meting van R-R-intervallen wordt de variabiliteit tussen opeenvolgende hartslagen nauwkeuriger bepaald dan bij Doppler-CTG. Verder is Phase-Rectified Signal Averaging (PRSA) toepasbaar, een relatief nieuwe techniek die patronen met kleine onvoorspelbare herhalingen kan opsporen, waaronder patronen die wijzen op hypoxie.¹⁷ Ook kunnen cardiale adaptaties als gevolg van hypoxie bij de foetus zich manifesteren in veranderingen in het foetale ECG, waardoor NIFECG potentie biedt voor de vroege detectie van hypoxie. Hoewel er reeds referentiewaarden voor de verschillende ECG-parameters zijn vastgesteld in kleine populaties, is verder onderzoek noodzakelijk om dit klinisch betrouwbaar te kunnen toepassen.²⁵ Daarnaast laat NIFECG gunstige eerste resultaten zien voor het detecteren van foetale hartirritaties.^{26,27} Hierbij bieden machine learning en patroonherkenning veelbelovende mogelijkheden voor het automatisch identificeren van relevante patronen in NIFECG-signalen.¹⁷

Klinisch relevante voordelen NIFECG

Ten opzichte van Doppler-CTG biedt NIFECG meerdere klinisch relevante voordelen. De signaalverzameling wordt minder beïnvloed door maternale factoren zoals BMI en beweging. Ook wordt het minder beïnvloed door de foetale ligging. Bovendien is de methode relatief comfortabel voor patiënten.²⁸ Desondanks kent NIFECG ook enkele beperkingen. Een mogelijk probleem is signaalverlies tussen 28 en 34 weken zwangerschapsduur, vermoedelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van isolerend vernix caseosa.^{17,29} Daarnaast hangt signaalverlies samen met zwangerschapsduur; bij lage zwangerschapsduur is de amplitude van het foetale ECG relatief klein ten opzichte van het maternale signaal en de algemene ruis, wat resulteert in meer signaalverlies.²⁹ Tot slot is

Tabel 1. Vergelijkend overzicht van CTG-beoordelingsmethoden

Kenmerk	Visuele beoordeling	Computer-geassisteerde analyse	Beoordeling met AI
Inter- en intra-observer variatie	Hoog	Laag	Laag
Kosten	Laag	Matig	Variabel
Wetenschappelijk bewijs	Breed toegepast, maar afhankelijk van subjectieve beoordelingen	Parameters geassocieerd met indicatoren van hypoxie; gerandomiseerde prospectieve studies nodig om beleid op cCTG te evalueren	Opkomend; veelbelovend door gebruik van deep learning, maar nog beperkt gevalideerd in klinische studies
Privacy	Geen digitale opslag vereist	Data vaak lokaal opgeslagen	Vereist zorgvuldige databeveiliging en ethische waarborgen
Toepasbaarheid	Beperkt door benodigde persoonlijke inzet	Beperkt	Hoog (geschikt voor telemonitoring en grote populaties)

er nog geen standaardisatie in de definitie en meting van signaalverlies, wat de betrouwbaarheid en interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.¹⁷

Er zijn inmiddels meerdere NIFECG-apparaten, ook met thuismonitoring varianten, ontwikkeld met CE-markering. Hoewel de eerste resultaten veelbelovend zijn, is verdere wetenschappelijke onderbouwing noodzakelijk om de mogelijke toepassingen van NIFECG breed inzetbaar te maken, met name in hoog-risicozwangerschappen.¹⁷

Kunstmatige intelligentie

In het afgelopen decennium is het gebruik van AI binnen de geneeskunde aanzienlijk toegenomen. Ook binnen de antepartum CTG-analyse zijn diverse studies verricht waarin AI is toegepast voor de detectie van afwijkende patronen. Machine learning-modellen worden getraind op grote hoeveelheden data, waardoor patronen kunnen worden herkend die voor mensen minder goed zichtbaar zijn. Deze AI-methoden kunnen naar verwachting een belangrijke bijdrage leveren aan de betrouwbaarheid, reproduceerbaarheid en kwaliteit van foetale bewaking.³⁰ Retrospectieve onderzoeken hebben reeds aangetoond dat de ontwikkelde algoritmen afwijkende patronen met hoge nauwkeurigheid kunnen herkennen en een bijdrage kunnen leveren bij het identificeren van hypoxie bij de foetus.³¹

De voordelen van het gebruik van AI zijn vergelijkbaar met het gebruik van computer-geassisteerde analyse. Zo kan AI de inter- en intra-observervariabiliteit verkleinen, continu beschikbaar zijn en op grote schaal worden toegepast bij een onbeperkt aantal patiënten en instellingen. Bovendien kan AI onafhankelijk van menselijke factoren functioneren.³⁰ Er zijn diverse 'decision support systemen' ontwikkeld die gebruikmaken van AI. Een voorbeeld hiervan is een algoritme dat deceleraties, onderdeel van verschillende systemen, automatisch detecteert en classificeert, waarmee afwijkende patronen sneller en consistent kunnen worden herkend.^{30,32} Daarnaast is SisPorto 4.0 ontwikkeld, een systeem dat gebaseerd is op de FIGO-richtlijn¹ en een vierkleurig waarschuwingssysteem genereert ter ondersteuning van risicostratificatie.¹⁵ Hoewel deze systemen veelbelovend zijn, laten ze in de praktijk tot op heden geen significante verbetering in klinische uitkomsten zien vergeleken met menselijke interpretatie. Tot op heden heeft geen enkel AI-systeem algemene acceptatie of grootschalige implementatie in de klinische praktijk.^{15,30}

Barrières voor implementatie AI-gebaseerde systemen

Ondanks de snelle technologische vooruitgang zijn er nog aanzienlijke barrières die de brede implementatie van AI-gebaseerde systemen in de klinische praktijk belemmeren. Een belangrijke beperking is het beperkte wetenschappelijke bewijs: de meeste beschikbare studies zijn retrospectief, terwijl prospectieve, gerandomiseerde trials grotendeels ontbreken.³⁰ Daarnaast vormt de beschikbaarheid van geschikte data een uitdaging, omdat voor de verdere ontwikkeling en verfijning van algoritmen zeer grote datasets nodig zijn, bij voorkeur met zo min mogelijk ontbrekende data. Het verkrijgen van ruwe CTG-data kan complex en tijdrovend zijn. Ook



de acceptatie en het vertrouwen van zorgverleners om adviezen van dergelijke systemen te volgen vormen een cruciale factor. Veel systemen genereren enkel risicoscores of kleurgecodeerde waarschuwingen.³¹ Om het vertrouwen van klinici te vergroten, is het essentieel dat AI-systemen begrijpelijke, interpreteerbare en klinisch relevante output genereren.³¹ Tot slot bestaat er onzekerheid over hoe de gegenereerde informatie moet worden geïntegreerd in het klinisch beleid. CTG-interpretatie vindt altijd plaats binnen een breder klinisch beslissingsproces, waarin ook maternale en obstetrische factoren een rol spelen. Hierdoor blijft klinisch inzicht onmisbaar, zelfs wanneer gebruik wordt gemaakt van geavanceerde geautomatiseerde analysemethoden.³⁰ Daarnaast vormt de vraag wie aansprakelijk is wanneer AI een fout maakt een belangrijke belemmering voor implementatie. Hoewel er momenteel nog veel juridische onzekerheid bestaat, wordt verwacht dat er steeds meer specifieke verzekeringen en richtlijnen voor AI-gebruik beschikbaar komen.³³

Conclusie

Digitale innovaties zoals cCTG, NIFECG en AI bieden veelbelovende mogelijkheden voor het verbeteren van antepartum CTG-analyse en foetale bewaking, met name voor het bevorderen van uniforme interpretatie en het verkrijgen van nauwkeurige indicatoren voor pathologie. Verdere validatie, standaardisatie en integratie in de klinische praktijk zijn noodzakelijk om hun weg naar de dagelijkse praktijk te vinden.

Referenties

1. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(1):13-24. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
2. Bernardes J, Costa-Pereira A, Ayres-de-Campos D, van Geijn HP, Pereira-Leite L. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57(1):33-7. DOI: 10.1016/s0020-7292(97)02846-4.
3. Figueras F, Albela S, Bonino S, et al. Visual analysis of antepartum fetal heart rate tracings: inter- and intra-observer agreement and impact of

- knowledge of neonatal outcome. *J Perinat Med* 2005;33(3):241-5. DOI: 10.1515/JP.M.2005.044.
4. Chauhan SP, Klauser CK, Woodring TC, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: interobserver variability. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):623 e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.027.
 5. Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CW. Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(1):74-9. DOI: 10.1002/uog.6365.
 6. Redman C, Stanger D, Albert B. Computerised analysis of the antepartum cardiotocogram (CTG) for care of the compromised fetus. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*; 2017;7:58.
 7. Stampalija T, Bhide A, Heazell AEP, Sharp A, Lees C. Computerized cardiotocography and Dawes-Redman criteria: how should we interpret criteria not met? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(6):661-666. DOI: 10.1002/uog.26198.
 8. Baker H, Pilarski N, Hodgetts-Morton VA, Morris RK. Comparison of visual and computerised antenatal cardiotocography in the prevention of perinatal morbidity and mortality. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;263:33-43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.048.
 9. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD007863. DOI: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
 10. Saccone G, Tagliaferri S, Grasso A, et al. Antenatal cardiotocography with and without computer analysis in high-risk pregnancy: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3(1):100284. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100284.
 11. Pels A, Mensing van Charante NA, Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, et al. The prognostic accuracy of short term variation of fetal heart rate in early-onset fetal growth restriction: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;234:179-184. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.005.
 12. Short term variation Analysis versus Visual Evaluation of cardiotocography in Fetal Growth Restriction (SAVE FGR). *FetalGrowthRestriction.com*. (<https://fetalgrowthrestriction.com/studies/save-fgr/>). Geraadpleegd op 9 nov 2025.
 13. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008;115(9):1101-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01774.x.
 14. England N. Saving Babies' Lives Care Bundle Version Two: A care bundle for reducing perinatal mortality. Leeds, UK: NHS England, 2019. (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/Saving-Babies-Lives-Care-Bundle-Version-Two-Updated-Final-Version.pdf>).
 15. Ayres-de-Campos D, Rei M, Nunes I, Sousa P, Bernardes J. SisPorto 4.0-computer analysis following the 2015 FIGO Guidelines for intrapartum fetal monitoring. *J Matern-Fetal Neo M* 2017;30(1):62-67. DOI: 10.3109/14767058.2016.1161750.
 16. Georgieva A, Redman CWG, Papageorghiu AT. Computerized data-driven interpretation of the intrapartum cardiotocogram: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(7):883-891. DOI: 10.1111/aogs.13136.
 17. Pegorie C, Liu B, Thilaganathan B, Bhide A. Antenatal Noninvasive Fetal Electrocardiography: A Literature Review. *Matern Fetal Med* 2024;6(3):178-189. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000237.
 18. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol* 1992;80(4):673-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1407893>).
 19. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(5):750-6. DOI: 10.1002/uog.4101.
 20. Parer JT, King T, Flanders S, Fox M, Kilpatrick SJ. Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns: is there evidence of an association? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(5):289-94. DOI: 10.1080/14767050500526172.
 21. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, et al. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):285-290. DOI: 10.1002/uog.18815.
 22. Seliger G, Petroff D, Seeger S, Hoyer D, Tchirikov M, Schneider U. Diurnal variations of short-term variation and the impact of multiple recordings on measurement accuracy. *J Perinatol* 2017;37(3):231-235. DOI: 10.1038/jp.2016.202.
 23. Cremer M. Über die direkte Ableitung der Aktionströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fötus. 1906:811-813.
 24. Goodlin RC. History of fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133(3):323-52. DOI: 10.1016/0002-9378(79)90688-4.
 25. Chivers SC, Vasavan T, Nandi M, et al. Measurement of the cardiac time intervals of the fetal ECG utilising a computerised algorithm: A retrospective observational study. *JRSM Cardiovasc Disc* 2022;11:20480040221096209. DOI: 10.1177/20480040221096209.
 26. Aggarwal G, Wei Y. Non-Invasive Fetal Electrocardiogram Monitoring Techniques: Potential and Future Research Opportunities in Smart Textiles. *Signals-Basel* 2021;2(3):392-412. DOI: 10.3390/signals2030025.
 27. Behar JA, Bonnemains L, Shulgin V, Oster J, Ostras O, Lakhno I. Noninvasive fetal electrocardiography for the detection of fetal arrhythmias. *Prenatal Diag* 2019;39(3):178-187. DOI: 10.1002/pd.5412.
 28. Liu B, Thilaganathan B, Bhide A. Effectiveness of ambulatory non-invasive fetal electrocardiography: impact of maternal and fetal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102(5):577-584. DOI: 10.1111/aogs.14543.
 29. Liu B, Ridder A, Smith V, Thilaganathan B, Bhide A. Feasibility of antenatal ambulatory fetal electrocardiography: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2023;36(1):2204390. DOI: 10.1080/14767058.2023.2204390.
 30. Aeberhard JL, Radan AP, Delgado-Gonzalo R, et al. Artificial intelligence and machine learning in cardiotocography: A scoping review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;281:54-62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.12.008.
 31. Bai J, Lu Y, Liu H, He F, Guo X. Editorial: New technologies improve maternal and newborn safety. *Front Med Technol* 2024;6:1372358. DOI: 10.3389/fmedt.2024.1372358.
 32. Cao Z, Wang G, Xu L, et al. Intelligent antepartum fetal monitoring via deep learning and fusion of cardiotocographic signals and clinical data. *Health Inf Sci Syst* 2023;11(1):16. DOI: 10.1007/s13755-023-00219-w.
 33. Mello MM, Guha N. Understanding Liability Risk from Using Health Care Artificial Intelligence Tools. *N Engl J Med* 2024;390(3):271-278. DOI: 10.1056/NEJMHle2308901.

FcRn-remmers: een nieuwe behandelstrategie bij zwangerschapsimmunisatie?

Marloes J. M. Kuijpers, MSc PhD-kandidaat, LUMC, Leiden

Romy Pothof, BSc PhD-kandidaat, LUMC, Leiden

prof. dr. Masja de Haas Hoogleraar Translationele Immunohematologie, Sanquin Diagnostiek, Amsterdam, en LUMC, Leiden

prof. dr. Enrico Lopriore Hoogleraar kindergeneeskunde, LUMC, Leiden

dr. Joanne Verweij Gynaecoloog-perinatoloog, LUMC, Leiden
mede namens het team Foetale Therapie, LUMC

Zwangerschapsimmunisatie is een immunologische respons waarbij een zwangere antistoffen ontwikkelt tegen foetale antigenen die als lichaamsvreemd worden herkend. Dit treedt op wanneer de foetus genetisch materiaal draagt dat leidt tot de expressie van antigenen op foetale cellen, met name erythrocyten en trombocyten, die bij moeder ontbreken. Dit kan leiden tot ernstige aandoeningen als hemolytische ziekte van foetus en pasgeborene (HZFP) en foetale en neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT). De afgelopen jaren is er groeiende belangstelling voor FcRn-remmers als antenatale behandeling voor deze ziektebeelden. FcRn-remmers worden reeds gebruikt bij auto-immuunziekten als Myasthenia Gravis en ook onderzocht als behandelmethode voor HZFP en FNAIT. Dit artikel belicht het werkingsmechanisme, het gebruik, de indicaties en maatschappelijke afwegingen van FcRn-remmers in de zwangerschap.

Bij HZFP is er sprake van erythrocytenimmunisatie. De aanmaak van irregulaire erythrocyten-antistoffen treedt op na blootstelling aan lichaamsvreemde erythrocyten-antigenen, bijvoorbeeld na foetomaternale transfusie, een incompatibele bloedtransfusie of orgaantransplantatie. Belangrijke irregulaire erythrocyten-antistoffen zijn RhD, Rhc, Kell en Duffy. Deze maternale immunorespons leidt tot vorming van IgG-antistoffen, die via de neonatale Fc-receptor (FcRn) de placenta kunnen passeren. Daar kunnen deze antistoffen leiden tot remming van de hematopoëse en destructie van foetale rode bloedcellen, wat resulteert in foetale anemie. Onbehandeld kan dit in de zwangerschap leiden tot foetale hydrops en intra-uteriene vruchtdood (IUVD). Postnataal kan ernstige hyperbilirubinemie optreden als gevolg van hemolyse, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot kernicterus en permanente neurologische schade.¹

Bij FNAIT is er sprake van eenzelfde incompatibiliteit, maar nu betreft het een verschil in trombocyten-antigenen tussen moeder en kind. Maternale allo-antistoffen tegen verscheidene foetale trombocyten-antigenen (HPA's) kunnen worden gevormd, waarvan anti-HPA-1a in Nederland circa 80% van de gevallen van FNAIT veroorzaakt. De HPA-antistoffen komen na transport via FcRn in de foetale circulatie terecht, waar ze zorgen voor destructie van foetale trombocyten en onderdrukking van de trombocytproductie. Dit leidt tot trombocytopenie met in de meest zeldzame gevallen foetale of

neonatale (hersenen)bloedingen als gevolg. Bovendien kan binding van anti-HPA-1a aan syncytiotrofoblastcellen in de placenta leiden tot een verminderde placentafunctie. Eerder onderzoek liet een associatie zien tussen HPA-1a immunisatie en risico op vroeggeboorte, een lager geboortegewicht en hypertensieve aandoeningen gedurende de zwangerschap.^{2,3} In tegenstelling tot HZFP worden HPA-antistoffen bij 60% van de vrouwen al tijdens de eerste zwangerschap gevormd en neemt de ernst van de aandoening in een volgende zwangerschap niet per definitie toe.^{2,3,4}

Klinische impact en huidige behandeling HZFP/FNAIT

De huidige antenatale behandeling van HZFP bestaat in Nederland uit intra-uteriene transfusies (IUT).⁵ In Nederland vindt deze antenatale zorg gecentraliseerd plaats in het LUMC. Desondanks blijft het risico op complicaties hoog als deze procedure vroeg in de zwangerschap wordt uitgevoerd. Vroege IUT's zijn technisch uitdagend en hebben een significant hoger risico op foetale sterfte en procedure-gerelateerde complicaties zoals bloeding, infectie, prematuur gebroken vliezen (PPROM) en partus prematurus.⁶ Onderzoek naar de uitkomsten van meer dan 1400 IUT's in het LUMC laat zien dat de perinatale sterfte bij een IUT uitgevoerd bij AD ≥ 20 weken 8% bedraagt, tegenover 24% bij een IUT <AD 20 weken.⁸ In een recente internationale studie waarin de uitkomsten van meer dan 3400 IUT's in diverse centra wereldwijd werden onderzocht, bleek dat de foetale sterfte afnam wanneer een IUT na AD >23 weken werd verricht. Voor AD <20 weken bleek het percentage foetale sterfte binnen 24 uur na IUT 3,5%, waar dat bij AD 23 weken nog 0,7% betrof. In de 908 IUT's die na AD 32 weken werden uitgevoerd, trad zelfs geen enkele IUVD op.⁷ Om vroege IUT's te voorkomen kan bij zwangeren met een voorgeschiedenis van ernstige HZFP (gedefinieerd als IUVD/neonatale sterfte door HZFP of de noodzaak tot IUT <AD 24 weken in een eerdere zwangerschap) behandeling met IVIg worden overwogen. Onderzoek laat zien dat IVIg de eerste IUT tot meer dan twee weken uit kan stellen in vergelijking met de voorgaande zwangerschap, waardoor de ingreep bij een latere termijn en dus met een lager complicatierisico plaatsvindt.^{8,9} Plasmaferese, waarbij het maternale plasma wordt vervangen om pathogene IgG-niveaus te doen dalen, wordt in Nederland niet toegepast wegens gebrek aan bewezen effectiviteit.

Voor FNAIT bestaat de antenatale behandeling uit wekelijkse infusies met IVIg. Jaarlijks worden in Nederland vier tot zeven kinderen geboren met een hersenbloeding als uiting van FNAIT.¹⁰ IVIg voorkomt diepe trombocytopenie en daaraan gerelateerde ernstige bloedingen door verzadiging van de FcRn-receptor, waardoor minder pathogene antistoffen de foetale circulatie bereiken en hun halfwaardetijd afneemt. Dit leidt tot een lagere anti-HPA-titer en verminderde afbraak van foetale trombocyten. Deze behandelstrategie lijkt zeer effectief en voorkomt circa 98,7% van de hersenbloedingen.¹¹

Echter, IVIg is een schaars plasmageneesmiddel en wordt gemaakt van bloedproducten van donoren. Bovendien zijn er veel bijwerkingen van IVIg bekend; variërend van koorts en hoofdpijn tot zeldzamere complicaties zoals meningitis en trombose.¹²

FcRn-remmers: farmacologie en werkingsmechanisme

De FcRn-receptor speelt een centrale rol in de pathofysiologie van HZFP en FNAIT. Dat proces is tweedelig. Enerzijds zorgt de FcRn-receptor voor transplacentair transport van maternale IgG-antistoffen naar de foetus, en anderzijds van behoud van deze antistoffen in de circulatie. FcRn-remmers zijn monoklonale antistoffen die richten op FcRn. De hypothese is dat selectieve blokkade van deze receptor leidt tot verlaging van maternale antistoftiters en vermindering van het transplacentaire transport van pathogene antistoffen. Van de beschikbare FcRn-remmers, zoals Nipocalimab en Efgartigimod, wordt momenteel alleen Nipocalimab onderzocht als mogelijke behandeling voor immunisatie tijdens de zwangerschap.

De werking van Nipocalimab bij zwangerschappen met een verhoogd risico op HZFP is reeds onderzocht in een internationale, open-label fase 2-studie.¹³ Zwangeren met een voorgeschiedenis van ernstige HZFP, gedefinieerd als ernstige foetale anemie ≤ 24 weken (gediagnosticeerd met Hb-bepaling na cordocentese of foetale hydrops met MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM) of IUVD door HZFP, werden geïncludeerd. De primaire uitkomstmaat, een levend geboren kind ≥ 32 weken zonder noodzaak tot IUT, kwam voor in zeven van de dertien zwangerschappen (54%). In vijf zwangerschappen bleek wél noodzaak tot IUT, maar was het aantal benodigde IUT's lager en de amenorroeduur bij eerste IUT later, ten opzichte van de voorgaande zwangerschap. Bij één zwangerschap bleek er bij 22 weken amenorroeduur sprake van IUVD, binnen één dag na IUT.

Het percentage levendgeborenen in de studiepopulatie betrof 92% (12/13). Tevens werd er een reductie van 85% gezien in maternale IgG-levels, waarbij de maternale antistoftiters 4 tot 32 keer lager waren tijdens de behandeling, ten opzichte van de baseline.¹³ Op basis van de gunstige resultaten van deze fase 2-studie zijn de hierop volgende fase 3 internationale RCT-studies voor Nipocalimab bij zowel HZFP (AZALEA) als FNAIT (FREESIA-1; een dubbel geblindeerde studie met Nipocalimab versus placebo en FREESIA-3; een gerandomiseerde open-label trial met Nipocalimab versus IVIG) geïnitieerd. Deze studies worden gefinancierd door Johnson & Johnson.

Risico's en nadelen van FcRn-remmers

Hoewel FcRn-remmers een veelbelovende therapie is voor de preventie van foetale ziekte ten gevolge van zwangerschap-immunisatie, moet het nog bewezen effectief worden bevonden. Bovendien vereist het werkingsmechanisme een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen en mogelijke risico's, voornamelijk in de zwangerschap. Een belangrijk aandachtspunt is de verlaging van de IgG-serumconcentratie, die theoretisch kan leiden tot een verhoogde infectiegevoeligheid.¹⁴ Tegelijkertijd grijpen FcRn-remmers juist selectiever aan op IgG, waar behandeling met immunoglobulinen een meer specifieke immuun modulerende werking zou hebben.¹⁵ Daarmee wordt verondersteld dat het effect op de infectiegevoeligheid mogelijk beperkt blijft.¹⁶

In overeenstemming met deze theorie werden in de fase 2-studie naar Nipocalimab geen ongebruikelijke maternale of neonatale infecties gerapporteerd. Ook eerder onderzoek naar Efgartigimod bij andere, niet zwangerschap gerelateerde, indicaties liet geen significant hogere infectie-incidentie zien.^{17,18} In de fase 2-studie naar Nipocalimab werd bij 1% van de infusies een milde infusiereactie gerapporteerd.¹³ Verder werd in klinisch onderzoek naar het effect en de veiligheid van Nipocalimab als behandelstrategie bij Myasthenia Gravis een verlaging van het serumalbumine gerapporteerd, wat in theorie kan leiden tot (ernstige) oedeemvorming.¹⁹ Ten slotte werd een stijging van het totaal cholesterol (gemiddeld 7%), alsmede het high- en low density lipoproteïne (HDL en LDL) waargenomen.¹³ Hoewel een stijging in lipoproteïnen doorgaans asymptomatisch blijft en zwangeren in deze context relatief kort behandeld worden, is monitoring wenselijk, zeker bij zwangeren met een verhoogd cardiovasculair risico.

Toekomstige rol en patiëntselectie

Het lijkt aannemelijk dat patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige HZFP gebaat zijn bij behandeling met FcRn-remmer. Bij een eventuele toekomstige registratie van FcRn-remmers in de zwangerschap rijst echter al snel de vraag of ook andere patiëntgroepen baat zouden kunnen hebben bij deze therapie. In de AZALEA-trial naar de veiligheid en effectiviteit van Nipocalimab bij HZFP worden uitsluitend zwangeren geïncludeerd met een voorgeschiedenis van ernstige ziekte. Na een eerdere IUT loopt het risico op herhaling in een volgende zwangerschap op tot 90%, waarbij foetale anemie vaak eerder optreedt en geldt dat vroege transfusies gepaard gaan met een hoger risico op procedure-gerelateerde complicaties.²⁰

Om ernstige HZFP in een eerste aangedane zwangerschap te kunnen voorkomen, is vroege identificatie van hoog-risico zwangerschappen cruciaal. Antenatale behandeling met Nipocalimab moet al vroeg in de zwangerschap gestart worden. Wanneer wordt gewacht tot de eerste ziektesymptomen zich presenteren, is het te laat voor non-invasieve behandeling en moet gekozen worden voor behandeling middels IUT. Bij FNAIT is de huidige risico-inschatting gebaseerd op de obstetrische voorgeschiedenis, met name het al dan niet optreden van een (hersen)bloeding in een voorgaande zwangerschap of kort na de geboorte. Bij HPA-1a-al-

loimmunisatie kan de antistof kwantificering richtinggevend zijn voor de klinische besluitvorming. Daarbij speelt tevens mee dat voor FNAIT een zeer effectieve alternatieve behandeling bestaat, zijnde IVIg, wat de afweging tussen IVIg en Nipocalimab kan bemoeilijken.

Een belangrijk knelpunt blijft het ontbreken van gevalideerde methoden om het risico op ernstige HZFP of FNAIT in een individuele zwangerschap, zonder belaste obstetrische voorgeschiedenis, te voorspellen. Naarmate registratie van FcRn-remmers in de zwangerschap dichterbij komt, is de ontwikkeling van predictiemodellen essentieel om de indicatiestelling te onderbouwen en behandeling te richten op zwangerschappen met het hoogste risico. Deze risico-inschatting, in combinatie met zorgvuldige evaluatie van alternatieven, zoals IVIg bij FNAIT, kan de basis vormen van selectie van patiënten die gebaat zijn bij FcRn-remmers in het kader van zwangerschapsimmunisatie.

Conclusie

FcRn-remmers zoals Nipocalimab lijken een veelbelovende aanvulling op de antenatale behandeling bij zwangerschapsimmunisatie. Onderzoek moet aantonen of blokkade van de FcRn-receptor leidt tot reductie van maternale IgG/HLA antistof niveaus én verminderd transplacentair transport hiervan. In vroege studies bij HZFP resulteerde dit in uitgestelde of vermeden IUT's, wat mogelijk bijdraagt aan minder procedure-gerelateerde complicaties en gunstigere neonatale uitkomsten. Ook bij FNAIT wordt Nipocalimab onderzocht als alternatief voor IVIg. Daarnaast kunnen FcRn-remmers potentieel effectief zijn bij andere zeldzame, antistof-gemedieerde aandoeningen zoals gestational alloimmune liver disease (GALD) en fetal acetylcholine receptor antibody-related disorder (FARAD). In de toekomst zal de keuze voor behandeling afhangen van zorgvuldige risicofratificatie, beschikbaarheid van predictiemodellen, kostenoverwegingen en vergelijking met bestaande therapieën. De resultaten van de lopende fase 3-studies naar Nipocalimab zullen bepalend zijn voor de implementatie van deze behandeling in de klinische praktijk.

Referenties

- de Haas M, Thurik FF, Koelwijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang*. 2015;109(2):99-113.
- de Vos TW, Winkelhorst D, Baelde HJ, Dijkstra KL, van Bergen RDM, van der Meeren LE, et al. Placental Complement Activation in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: An Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13).
- Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Ni H, Kjeldsen-Kragh J, et al. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(1):79-86.
- Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013;161(1):3-14.
- Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):180-6.
- Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):601-6.
- de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, Petersen OB, Dziegiel MH, Sundberg K, et al. Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective, observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2024;11(12):e927-e37.
- Mustafa HJ, Sambatur EV, Shamsirsaz AA, Johnson S, Moise KJ, Jr., Baschat AA, et al. Monitoring and management of hemolytic disease of the fetus and newborn based on an international expert Delphi consensus. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(3):280-300.
- Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, van Geloven N, Lopriore E, Smoleniec J, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):291e1-e9.
- de Vos TW, Winkelhorst D, Porcelijn L, Beaufort M, Oldert G, van der Bom JG, et al. Natural history of human platelet antigen 1a-alloimmunized pregnancies: a prospective observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e985-e93.
- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*. 2017;129(11):1538-47.
- Cherin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs*. 2010;24(4):211-23.
- Moise KJ, Jr., Ling LE, Oepkes D, Tiblad E, Verweij E, Lopriore E, et al. Nipocalimab in Early-Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *N Engl J Med*. 2024;391(6):526-37.
- Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):18-29.
- Jacobs JW, Booth GS, Raza S, Clark LM, Fasano RM, Gavriilaki E, et al. Current state and potential applications of neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors in hematologic conditions. *Am J Hematol*. 2024;99(12):2351-66.
- Moise KJ, Jr., Oepkes D, Lopriore E, Bredius RGM. Targeting neonatal Fc receptor: potential clinical applications in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(2):167-75.
- Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest*. 2018;128(10):4372-86.
- Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med*. 2017;9(414).
- Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, et al. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2025;24(2):105-16.
- Van't Oever RM, Zwiers C, de Haas M, le Cessie S, Lopriore E, Oepkes D, et al. Severity of haemolytic disease of the fetus and newborn in patients with a history of intrauterine transfusions in a previous pregnancy: A nationwide retrospective cohort study. *BJOG*. 2024;131(6):769-76.
- Betts A, editor Cost per Responder for FcRn Inhibitors for Generalized Myasthenia Gravis. *IPSOR*; 2024 May 5-8, 2024; Atlanta, GA.
- Wabnitz H, Khan R, Lazarus AH. The use of IVIg in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia- Principles and mechanisms. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(1):102710.

Innovaties bij de foetale therapie voor spina bifida

dr. Philip L.J. DeKoninck *gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam*

dr. Alex J. Eggink *gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam*

dr. Jochem K.H. Spoor *kinderneurochirurg, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam*

Spina bifida is een van de meest voorkomende congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. De prevalentie in Europa is ongeveer 5 op 10.000 geboortes.¹ De in 2011 gepubliceerde Management of Myelomeningocele Study (MOMS) liet duidelijk betere postnatale uitkomsten zien bij prenataal geopereerde kinderen.² Foetale therapie is dus een belangrijke optie binnen de prenatale zorg en dient bij counseling besproken te worden. In dit artikel beschrijven wij de recente innovaties en huidige stand van zaken rondom foetale therapie voor spina bifida.

Een betere omschrijving van deze groep aandoeningen is spinale dysrafie en kan zowel 'open' als 'gesloten' zijn.³ Bij een open dysrafie is er een posterieur defect in de wervelbogen en zijn zenuwen en hersenvliezen niet bedekt door de huidlaag. Klassiek worden er twee types beschreven, myelomeningocele (MMC) en een myeloschisis, waarbij de MMC de meest frequente vorm is. Het belangrijkste verschil is dat de neurale placode bij een MMC boven in een cele ligt. Zenuwweefschade treedt op vanaf het niveau van het spinale defect en resulteert in verstoorde motorische en sensorische functie distaal van dit defect.

In de meeste gevallen is sprake van een lumbaal of sacraal werveldefect. Dit heeft een belangrijke impact op de motoriek en sensibiliteit van de onderste ledematen met een beperking van de loopfunctie. Secundair aan de zenuwbeschade kunnen klompvoeten ontstaan. De blaas- en darmfunctie, evenals de sensibiliteit van het perineum, zijn over het algemeen ook afwijkend. Buiten de lokale zenuwbeschade is een verstoorde ontwikkeling van het cerebellum en hersenstam beschreven met onder andere herniatie van de tonsillen door het foramen magnum, ofwel Chiari II malformatie genoemd. Er is vaak ook een ventriculomegalie waar bij ongeveer 80% van de kinderen een postnatale neurochirurgische ingreep nodig is, zoals het plaatsen van een ventriculo-peritoneale (VP) drain of een derde ventriculostomie. De rationale voor foetale chirurgie is prenatale progressie van zenuwbeschade te voorkomen. De toxische invloed van vruchtwater en mechanische schade door wrijving van de placode tegen de uteriene wand resulteren in additionele schade. De ventriculomegalie neemt over het algemeen ook toe naarmate de zwangerschap vordert.

Open foetale therapie

De overgrote meerderheid van de foetus met spina bifida wordt prenataal gediagnosticeerd (Europese gemiddelde 93,5% (range 40-100%)).^{1,3} Omwille van de mogelijke maternale morbiditeit en foetale complicaties zijn goed omschre-

ven inclusie- en exclusiecriteria voor foetale chirurgie opgesteld (tabel 1). Deze criteria zijn nagenoeg onveranderd ten opzichte van die welke bij de MOMS-studie gebruikt werden.² Bij counseling is het essentieel om alle facetten van het ziektebeeld én die van de foetale therapie te bespreken. De mogelijke verbetering in postnatale uitkomsten voor het kind moet hier worden afgewogen tegen de potentiële maternale en foetale risico's, alsmede gevolgen voor toekomstige zwangerschappen.

In de loop van de tijd zijn er verschillende foetale therapieën ontwikkeld en geïnnoveerd, weergegeven in tabel 2. De open foetale therapie wordt gedaan tussen 19 en 26 weken zwangerschapsduur en bestaat uit een maternale laparotomie om de uterus te exposeren. De uterus wordt geopend met een stapler waarmee de vliezen aan de uteriene wand worden gefixeerd door oplosbare nietjes. Na expositie van de foetale rug en het letsel wordt dit, zoals postnataal het geval, in lagen gesloten. De placode wordt losgemaakt van het omliggende weefsel (cele). Indien mogelijk wordt de dura vervolgens gesloten; hierover komt dan een myofasciale laag en uiteindelijk wordt de huid doorlopend gesloten.

De MOMS-studie toonde aan dat foetale chirurgie significant betere motorische uitkomsten gaf (op de leeftijd van 30 maanden) en leidde daarbij tot een halvering voor het plaatsen van een VP-drain (tabel 2).² Posthoc-analyses toonden ook verbeterde urologische uitkomsten.⁴ De voordelen van foetale chirurgie zijn ook nog aanwezig op kinderleeftijd, met een hogere levenskwaliteit door betere neurologische uitkomsten, minder noodzaak tot plaatsen van een VP-drain. Maternale complicaties waren met name het optreden van longoedeem (6%), placentaloslating (6%) en dehiscentie ter hoogte van het hysterotomie litteken (10%).² De gemiddelde

Tabel 1. In- en exclusiecriteria voor foetale chirurgie

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Eenlingzwangerschap	Majeure geassocieerde structurele afwijkingen
Normale genetische diagnostiek (minimaal array analyse)	Genetische afwijkingen
Bovenste niveau van defect tussen T1 en S1	Ernstige kyfose (>30 graden)
Chiari II malformatie (met bewezen hernatie van tonsillen doorheen foramen magnum)	Verhoogd risico voor preterm partus: cervix verkorting, vroeggeboorte in anamnese
Zwangerschapsduur <26 weken	Placenta praevia
	Meerlingzwangerschap
	BMI >40

zwangerschapsduur bij geboorte was drie weken eerder na foetale chirurgie (34,1 versus 37,3 weken), waarbij 13% van de vrouwen vóór 30 weken bevelen (tabel 2). Bij de neonaten zag men dan ook vaker complicaties van prematuriteit zoals het respiratoir distress syndroom (21% versus 6%).²

Innovatie open foetale therapie

In de afgelopen jaren zijn er beperkte aanpassingen geweest aan de operatieve techniek; vaak zijn dit vooral lokale voorkeuren, bijvoorbeeld bij het neurochirurgische deel van de ingreep. Een waterdichte sluiting van de rug is daarbij essentieel. Echter, veel adaptaties hebben als doel om de kans op (epi)dermoid inclusiecyclus of een tethered cord op latere leeftijd te verminderen.⁶ Er loopt momenteel ook een klinische studie om te beoordelen of de toediening van stamcellen tijdens de sluiting een betere genezing geeft (clinicaltrials.gov: NCT04652908).

Mede onder impuls van een groep in Brazilië is er meer aandacht voor de lengte van de hysterotomie.⁷ In de MOMS-studie was dit gemiddeld 6 tot 8 centimeter; bij een zogenaamde 'minihysterotomie' tracht men dit kleiner dan 3,5 centimeter te houden. Er lijkt daardoor een verbetering in obstetrische uitkomsten, met een lager risico op vroeggeboorte en ook mogelijk een betere genezing van hysterotomie (tabel 2).⁸ Hypothetisch gezien zou bij een kleine hysterotomie een vaginale partus ook misschien overwogen kunnen worden, maar er is momenteel geen consensus over wat een 'veilige' lengte zou zijn.

Foetoscopie

Al sinds de jaren '90 wordt onderzoek gedaan naar een foetoscopisch alternatief voor de open chirurgie met name

omwille van de belangrijke risico's van een hysterotomie. Er zijn ondertussen twee methodes beschreven: volledig percutane foetoscopie en de open foetoscopie (tabel 2).⁹⁻¹¹ De eerste techniek werd vooral ontwikkeld door een groep in Duitsland en een andere in Brazilië.^{9,10} Beide groepen gebruiken verschillende 5 millimeter-poorten om de camera en werkinstrumenten in te brengen. Het belangrijkste verschil is de manier van sluiten van het spinale defect. In Brazilië gebruikt men een biocellulose patch om de placode te bedekken en mogelijk zou dit de kans op verklevingen, en op langere termijn een tethered cord, verminderen.¹⁰ De resultaten van beide centra zijn gepubliceerd in verschillende cohortseries, echter de laatste publicaties vanuit Duitsland zijn gedateerd. In 2021 werden de resultaten van een cohort (n= 52) tussen 2010 en 2014 beschreven (tabel 2).¹² Bij ongeveer de helft werd een VP-drain geplaatst, de motorische en mentale ontwikkeling werden beschreven als vergelijkbaar met de uitkomsten van de MOMS.¹² De meest recente publicatie vanuit Brazilië (n= 172; 2013-2022) geeft een vergelijkbaar beeld: gemiddelde zwangerschapsduur bij geboorte rond de 33 weken, 38% noodzaak tot VP-drain of ventriculostomie en ongeveer de helft van de kinderen kan lopen zonder hulpmiddelen (tabel 2).¹⁰ Er lijkt wel een verschil te zijn in het aantal bijkomende ingrepen na de geboorte om de rug waterdicht te sluiten (28% in Duitsland versus 9% in Brazilië).^{10,13} In de MOMS-studie werd er bij 13% van de prenaal geopereerde kinderen een dehiscentie ter hoogte van het litteken in de rug beschreven (tabel 2).²

De open foetoscopische techniek werd in 2017 voor het eerst beschreven en ontwikkeld in het Texas Children's Hospital in Houston.¹⁴ Bij deze methode worden twee of drie poorten direct in de uterus geplaatst met noodzaak tot maternale

Tabel 2. Foetale therapieën

	Postnatale chirurgie (MOMS)	Open foetale chirurgie		Percutane foetoscopie		Open foetoscopie
	(n= 80)	MOMS (n= 78)	Mini hysterotomie (n= 78)	Duitsland (n= 52)	Brazilië (n= 172)	Houston (n= 100)
Maternale laparotomie	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja
Toegang uterus	-	Hysterotomie (6-8 cm)	Hysterotomie (<3,5 cm)	3- 4 poorten (5 mm)	3- 4 poorten (3,5-6 mm)	2-3 poorten (4 mm)
Operatieduur	-	105 min (± 23)*	180 min (150-220)#	140-315 min	83-450 min	250 min (± 49)*
GA bij bevallen	37,3 w	34,1 w (± 3,1)*	35,1 w (23,7-39,9)#	33,1 w (27,7-38,4)#	33,2 w (31,3-35,2)#	38,1 w (35,1, 39,1)#
Partus modus	Vaginale partus mogelijk	Sectio [^]	Sectio [^]	Vaginale partus mogelijk	Vaginale partus mogelijk	Vaginale partus mogelijk
Dehiscentie hysterotomie litteken	-	10%	1.3%	-	-	-
VP-drain bij neonaat	82%	40%	25%	45%	38%	35%
Dehiscentie litteken thv. rug of liquor lekkage	-	13%	3%	28%	9%	14%
Motorische ontwikkeling kindereleeftijd [§]	21%	42%	36%	46%	49%	52% [!]

*: mean; #: median IQR; ^ het advies is ook een sectio bij een volgende zwangerschap te doen; § loopt zonder hulpmiddelen bij 30 maanden;

! beschreven als 'community ambulator' onduidelijk of dit met hulpmiddelen is. VP-drain: ventriculo-peritoneale drain

laparotomie. Hierdoor is wel meer vrijheid met betrekking tot de positionering van de poorten en daarbij minder manipulatie van de foetus. Een ander belangrijk voordeel is de mogelijkheid om de vliezen te fixeren aan de uteriene wand en daarbij de kans op chorio-amniotische membraanseparatie te verminderen. De zwangerschapsuitkomsten lijken dan ook beter waarbij een belangrijk voordeel is een vaginale partus in meer dan de helft van de vrouwen beschreven is (tabel 2).¹¹ De motorische uitkomsten lijken vergelijkbaar met MOMS: de helft van de gevallen wordt beschreven als 'community ambulators' (met of zonder hulpmiddelen).¹¹

Het belangrijkste kritiekpunt op de foetoscopische benadering is het ontbreken van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek tussen open en foetoscopische chirurgie. De foetoscopische ingreep is gemiddeld veel langer maar levert geen verschil in perioperatieve uitkomsten. Over het algemeen worden vergelijkbare neurologische uitkomsten gerapporteerd, echter de langetermijnuitkomsten zijn minder goed omschreven.¹⁵ Foetale therapie is mogelijk geassocieerd met een tethered cord of inclusie cystes op latere leeftijd en de verschillen in neurochirurgische sluiting tussen foetoscopie en open chirurgie kunnen hier mogelijk ook een rol in spelen.

Daarentegen lijkt de kans op een nieuwe grote gerandomiseerde studie erg klein. De MOMS-studie duurde tien jaar, en randomisatie tussen de twee ingrepen binnen de verschillende centra stuit op bezwaren aangezien de meeste zich specialiseren in een van de twee behandelopties.¹⁶ Zorgvuldige registratie binnen grote cohortstudies, waarbij vooraf gedefinieerde uitkomsten worden bijgehouden, zou dan een belangrijk alternatief kunnen zijn om voordelen en risico's van de verschillende technieken vast te leggen.¹⁶ De COSMiC (Core outcome set for fetal myelomeningocele)-studie, die momenteel in de afrondende fase is, is wat dat betreft essentieel om zo tot een consensus te komen met betrekking tot de rapportage van uitkomsten.¹⁷

De toekomst

Er zijn momenteel verschillende initiatieven met betrekking tot de implementatie van robotchirurgie in een prenatale setting. Op deze manier kunnen de voordelen van een scopische ingreep worden gecombineerd met verfijnde operatieve handelingen. Hierbij wordt gekeken naar de beschikbare robotsystemen zoals de Da Vinci (Intuitive), maar er zijn ook meerdere groepen bezig met innovatie en de ontwikkeling van platformen specifiek voor foetale ingrepen.^{18,19}

In een preklinische studie, gebruikmakend van een natuurgelouwe silicone simulatiemodel, onderzochten we samen met onderzoekers van Toronto de haalbaarheid van een fetoscopische robotische open spina bifida behandeling (FROST).¹⁹ Dit bleek goed mogelijk met een beperkte leercurve en in een volgende fase wordt gewerkt aan klinische toepassing. Dit onderzoek gaat plaatsvinden binnen een Europees consortium met gerenommeerde centra voor foetale therapie en industriële partners.

Post MOMS en Nederlandse situatie

In Europa wordt foetale chirurgie bij spinale dysrafie routinematig aangeboden sinds de publicatie van de MOMS-studie.

Voor Nederlandse patiënten is deze zorg georganiseerd in het UZ Leuven in België.²⁰ Er zijn in Leuven sinds de start in 2012 meer dan honderd kinderen prenataal geopereerd. De resultaten met betrekking tot foetale en maternale complicaties zijn vergelijkbaar met die van de MOMS-studie.

Het Erasmus MC - Sophia kindziekenhuis is een van de twee erkende Nederlandse expertisecentra voor spinale dysrafie en heeft een vergaande samenwerking met UZ Leuven. Voor sommige patiënten vormt de verwijzing naar het buitenland een drempel. Bovendien zijn bij ongeveer een vijfde van de patiënten die verwezen zijn voor therapie alsnog afgewezen in Leuven wegens bijkomende bevindingen waardoor exclusie voor foetale chirurgie soms noodzakelijk is.²¹ Om verwijzing naar Leuven voor de Nederlandse patiënt laagdrempeliger te maken biedt het Erasmus MC de indicatiestelling en multidisciplinaire counseling aan. Bij deze counseling worden zowel de open foetoscopische als de open techniek besproken. De betrokken gynaecologen en kinderneurochirurgen participeren vervolgens gezamenlijk tijdens de operatie in Leuven. De postoperatieve follow-up kan meestal in shared-care setting met het verwijzend centrum geregeld worden, en bij postnatale complicaties is laagdrempelig overleg. Buiten een klinische expertise zijn er binnen het Erasmus MC verschillende lopende onderzoeksprojecten waarin innovatie van de operatieve techniek centraal staat, met uiteindelijke doel de uitkomsten op de korte en lange termijn voor zowel moeder als kind te verbeteren. Een continue evaluatie van klinische uitkomsten van kinderen geboren met spinale afwijkingen is hier een belangrijk onderdeel van.

Conclusie

Kortom, de foetale chirurgie voor spina bifida stelt de nieuwe standaard in de prenatale zorg en toont het potentieel van multidisciplinaire zorg en continue innovatie om de levenskwaliteit van de meest kwetsbare patiënten te verbeteren.

Referenties

- EUROCAT prevalence chart and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1014379.
- Guilbaud L, Carreras E, Garel C, Maiz N, Dhombres F, Deprest J, Jouanic JM. Proposal for standardized prenatal assessment of fetal open dysrapisms by the European reference network for Intellectual disability, TeleHealth, Autism and Congenital Anomalies (ITHACA) and eUROGEN. *Prenat Diagn*. 2024;44(9):1073-1087. doi:10.1002/pd.6618.
- Brock JW, Thomas JC, Baskin LS, Zderic SA, Thom EA, Burrows PK, Lee H, Houtrow AJ, MacPherson C, Adzick NS, Eunice Kennedy Shriver NICHD MOMS Trial Group. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol*. 2019;202(4):812-818. doi:10.1097/JU.0000000000000334.
- Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows PK, Adzick NS, Thomas NH, Brock JW, Cooper T, Lee H, Bilaniuk L, Glenn OA, Pruthi S, MacPherson C, Farmer DL, Johnson MP, Howell LJ, Gupta N, Walker WO. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20191544. doi:10.1542/peds.2019-1544.
- Heuer GG, Adzick NS, Sutton LN. Fetal myelomeningocele closure: Technical considerations. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(3):166-171.

- doi:10.1159/000363182.
7. Peralta CFA, Botelho RD, Romano ER, Imada V, Lamis F, Júnior RR, Nani F, Stoeber GH, de Salles AAF. Fetal open spinal dysraphism repair through a mini-hysterotomy: Influence of gestational age at surgery on the perinatal outcomes and postnatal shunt rates. *Prenat Diagn.* 2020;(September 2019):1-9. doi:10.1002/pd.5675.
 8. Watananirun K, Vargas AMLF, Vergote S, Lewi L, Filippo MOL, McCulloch P, Devlieger R, Peralta CFA, Deprest J. Length of hysterotomy for fetal spina bifida repair is associated with prematurity risk. *Prenat Diagn.* 2024;44(5):644-652. doi:10.1002/pd.6547.
 9. Kohl T. Percutaneous minimally-invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta - Part I Surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;(May):515-524. doi:10.1002/uog.13430.
 10. Lapa DA, Callado GY, Catissi G, Trigo L, Faig-Leite F, Sevilla APAB. The impact of a biocellulose-based repair of fetal open spina bifida on the need to untether the cord: is it time to unify techniques for prenatal repair? *Einstein (Sao Paulo).* 2024;22:eAO0557. doi:10.31744/einstein_journal/2024AO0557.
 11. Sanz-Cortes M, Whitehead WE, Johnson RM, Aldave G, Castillo H, Desai NK, Donepudi R, Joyeux L, King A, Kralik SF, Lepard J, Mann DG, McCluggage SG, Nassr AA, Naus C, Nguyen G, Castillo J, Ravindra VM, Sutton CD, Weiner HL, Belfort MA. Laparotomy-assisted, two-port fetoscopic myelomeningocele repair: infant to preschool outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2025;35(1):10-21. doi:10.3171/2024.7.PEDS24200.
 12. Diehl D, Belke F, Axt Fliedner R, Degenhardt J, Khaleeva A, Öehmke F, Faas D, Ehrhardt H, Kolodziej M, Uhl E, Kohl T, Windhorst AC, Neubauer BA. Intrauterine total percutaneous fetoscopic repair of myelomeningocele: 30 months follow up data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020. doi:10.1002/uog.22116.
 13. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, Reinges MHT, Uhl E, Kolodziej MA. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: Neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):158-161. doi:10.1002/uog.14937.
 14. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, Mann DG, Espinoza J, Williams E, Lee TC, Keswani SG, Ayres N, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, Cortes MS, Carreras E, Peiro JL, Ruano R, Cass DL. Fetoscopic open neural tube defect repair: Development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):734-743. doi:10.1097/AOG.0000000000001941.
 15. Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA, Belfort MA, Carreras E, Miller JL, Brawura Biskupski Samaha R, Sepulveda Gonzalez G, Gielchinsky Y, Yamamoto M, Persico N, Santorum M, Otaño L, Nicolaou E, Yinon Y, Faig-Leite F, Brandt R, Whitehead W, Maiz N, Baschat A, Kosinski P, Nieto-Sanjuanero A, Chu J, Kershenovich A, Nicolaidis KH. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):678.e1-678.e11. doi:10.1016/j.ajog.2021.05.044.
 16. Verweij EJ, de Vries MC, Oldekamp EJ, Eggink AJ, Oepkes D, Slaghekke F, Spoor JKH, Deprest JA, Miller JL, Baschat AA, DeKoninck PLJ. Fetoscopic myelomeningocele closure: Is the scientific evidence enough to challenge the gold standard for prenatal surgery? *Prenat Diagn.* 2021;41(8):949-956. doi:10.1002/pd.5940.
 17. Altoukhi S, Whitehead CL, Ryan G, Deprest J, Joyeux L, Gallagher K, Drake J, Church P, Horn D, Diambomba Y, Carvalho JCA, Van Mieghem T. Development of a Core outcome set for fetal Myelomeningocele (COSMiC): Study protocol. *Trials.* 2020;21(1):1-6. doi:10.1186/s13063-020-04668-6.
 18. Ahmad MA, Watananirun K, De Bie F, Page A-S, De Coppi P, Vergote S, Vercauteren T, Vander Poorten E, Joyeux L, Deprest J. High-fidelity, low-cost synthetic training model for fetoscopic spina bifida repair. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(3):101278. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101278.
 19. Kunpalin Y, Kik CC, Lebouthillier F, Abbasi N, Ryan G, Spoor J, Looi T, Kulkarni A V., Van Mieghem T. Fetoscopic Robotic Open Spina Bifida Treatment (FROST): A Preclinical Feasibility and Learning Curve Study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2025;132(9):1259-1268. doi:10.1111/1471-0528.18161.
 20. Eggink AJ. Foetale therapie voor spina bifida. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(38):1-5.
 21. Van den Eede E, Vergote S, Van der Veeken L, Russo F, Van der Merwe J, Mastrodima-Polychroniou S, De Catte L, Deprest J. Parental Management Choices and Discordant Ultrasound Findings in Referrals for Fetal Spina Bifida. *Prenat Diagn.* 2024;44(13):1628-1634. doi:10.1002/pd.6677.

Congenitale hernia diafragmatica (CHD): perspectief vanuit de CHD-expertisecentra Rotterdam en Nijmegen

dr. Robin van der Lee *Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis Nijmegen, Neonatale Intensive Care Unit*

drs. Suzan Cochijs *Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam, Intensive Care Neonatologie en Kinderen*

Congenitale hernia diafragmatica (CHD) betreft een posterolateraal defect in het diafragma met als gevolg een herniatie van buikinhoud in de thoraxholte, gepaard gaande met longhypoplasie en -dysplasie (ook aan de niet-aangedane zijde!). CHD komt voor bij 1 op de 2500 pasgeborenen.¹ Zwangere vrouwen waarbij antenataal bekend is dat de foetus een CHD heeft, worden bij voorkeur voor AD 24 weken, maar in elk geval zo spoedig mogelijk, verwezen naar één van de twee CHD Expertisecentra in Nederland (Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis Nijmegen en Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam). Ongeveer 82 % van de defecten is linkszijdig, 16% rechtszijdig en 2% bilateraal.

Vaak wordt de diagnose CHD antenataal gesteld met een structureel echoscopisch onderzoek bij ongeveer 20 weken zwangerschapsduur, waarop buikinhoud in de thoraxholte wordt gezien. Tevens kan er sprake zijn van een polyhydramnion en/of bijkomende congenitale afwijkingen. Alle ouders krijgen prenataal genetisch onderzoek aangeboden. In 70 % van de gevallen is er sprake van CHD als geïsoleerde afwijking. In 10% van de antenataal gediagnosticeerde gevallen is er een chromosomale afwijking (trisomie 18, 13 en 21).¹⁰ Bij 3-10% van de kinderen zijn er bijkomende syndromale afwijkingen (bijv. Fryns, Pallister-Killian, Simpson-Golabi-Behmel syndroom). Bij ongeveer 20% van de kinderen met CHD zijn er andere, niet-syndromale afwijkingen in één of meerdere orgaansystemen.¹¹ In sommige gevallen wordt de CHD niet gezien op de echo; veelal ontstaat er dan na de geboorte symptomatologie.

Het klinisch beeld postpartum kenmerkt zich door respiratoire en soms ook circulatoire insufficiëntie: dyspneu, cyanose en hypotensie ten gevolge van de longhypoplasie, pulmonale hypertensie en cardiaal falen.

Prognose

Om een indruk te krijgen van de verwachte prognose wordt gebruik gemaakt van drie echoscopische bevindingen: de observed to expected lung to head ratio (O/E LHR); de positie van de lever, hetzij intra-abdominaal (liver down) of intrathoracal (liver up); en de positie van de maag (intrathoracal ja/nee; indien ja: relatieve positie ten opzichte van het hart). Deze factoren zeggen iets over de kans op ECMO en/of overlijden in de NICU periode. Het geeft daarnaast een beeld van het te verwachten beloop postnataal en bij de prenatale counseling kan dit helpen in de besluitvorming wel of niet de zwangerschap te willen beëindigen. Daarnaast bereidt het

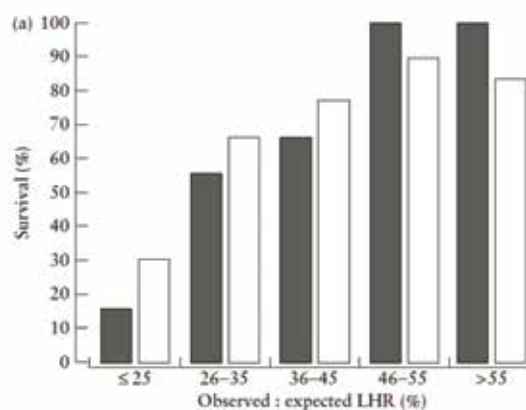
aanstaande ouders voor op wat er mogelijk komen gaat, zoals een langdurig verblijf in het ziekenhuis. Al deze factoren onderstrepen dat het van het grootste belang is om de aanstaande ouders in zo vroeg mogelijk stadium door te verwijzen naar één van de twee expertise centra.

De O/E LHR en positie van de lever hebben prognostische waarde ten aanzien van longhypoplasie, veel minder ten aanzien van pulmonale hypertensie (figuur 1).⁵ Bij een lagere O/E LHR kan in utero behandeling (trachea-occlusie met ballon (FETO)) worden overwogen.^{1,6} Inmiddels is duidelijk dat de overleving van kinderen met een CHD in de ernstigste categorie toeneemt na FETO maar dat er hierdoor wel meer kinderen prematuur worden geboren.^{7,8}

De maagpositie wordt steeds vaker gebruikt naast de leverpositie om een indruk te krijgen van de grootte van het defect en daaraan gerelateerde uitkomst.²¹

Overleving en/of noodzaak voor ECMO in Nederland

Over de jaren heen is de overleving van kinderen geboren met CHD in Nederland gestegen van <50% naar 80% (Bochdalek).^{3,4} Het aantal pasgeborenen met CHD die ondersteuning met ECMO nodig had, halveerde in de afgelopen jaren van 30% naar ongeveer 15% terwijl de overleving aan ECMO gelijk bleef (50%). De verbetering in uitkomsten is vooral te danken aan steeds meer inzicht in de pathofysiologie van de combinatie van longhypoplasie en interactie met het hart en bloedvaten.



Figuur 1. Overzicht van de ingeschatte overleving uitgesplitst naar O/E LHR en leverpositie (wit: liver down; donker: liver up)⁹

Respiratoire en hemodynamische fysiologie bij kinderen met CHD

Voor de gedachtenvorming is het belangrijk te realiseren dat een baby met CHD een afwijkende (long)fysiologie heeft, waardoor opvang en behandeling anders is dan bij niet-CHD kinderen. Dit is om drie redenen:

1. Het ruimte-innemende effect van abdominale organen in de thorax kan verergeren door lucht insufflatie na de geboorte;
2. Beide longen zijn doorgaans hypoplastisch c.q. dysplastisch waarbij de longvaten verhoogd reactief zijn. Er zijn aanwijzingen dat lagere beademingsdrukken een overdensitie kan voorkomen en de oxygenatie kan verbeteren;¹²⁻¹⁸
3. De ontwikkeling van het hart kan anders verlopen bij kinderen met CHD, met name bij kinderen met grotere defecten. In utero is een hogere longvaatweerstand aanwezig dan "normaal". Tijdens de zwangerschap leidt dit tot verminderde longveneuze terugvloed waardoor onderontwikkeling van de linker hart helft ontstaat.

De behandeling bestaat dan ook uit de volgende principes:

1. Primaire intubatie om verdere massawerking van de intrathoracale gelegen maag en darmen te vermijden.
2. Zo laag mogelijke beademingsdrukken om overrekking van de longen en daarmee nog meer longvaatweerstand te beperken.
3. Echocardiografische evaluatie van zowel de hartfunctie, de aanwezigheid en richting van shunts over de ductus arteriosus en/of foramen ovale, als ook de mate van PVR.
4. Als er linkerkamer dysfunctie aanwezig is, dan kan verlaaging van de longvaatweerstand onbedoeld leiden tot meer linkerkamer dysfunctie door verhoogde longveneuze terugvloed naar het hart.¹⁹ Dit zijn kinderen waarbij ECMO een essentieel onderdeel van de behandeling kan vormen.
5. Pre-/postductale zuurstofsaturatieverschillen zijn op zich GEEN reden om de bloeddruk op te hogen met vasopressoren, omdat dit de afterload van zowel de RV als LV verhoogt en juist aanleiding kan geven tot (een toename van) rechterkamerfalen.
6. Sedativa zijn essentieel om enerzijds het zuurstofverbruik zoveel mogelijk te beperken en anderszijds door vermindering van autonome prikkeling de reactiviteit van longbloedvaten te verminderen.

Referenties

1. Russo FM et al. Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). *Prenat Diagn* 2018; 38(9): 629-637. doi:10.1002/pd.5297
2. Heiwegen K et al. Congenital diaphragmatic eventration and hernia sac compared to CDH with true defects: a retrospective cohort study. *Eur J Pediatr* 2020; 179(6): 855-863. doi:10.1007/s00431-020-03576-w
3. Bojanic K et al. Congenital diaphragmatic hernia: outcomes of neonates treated at Mayo Clinic with and without extracorporeal membrane oxygenation. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(3): 314-321. doi:10.1111/pan.13046
4. Grover TR et al. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology* 2018; 42(2): 96-103. doi:10.1053/j.semperi.2017.12.005

5. Jani JC et al. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 64-69.
6. Deprest J et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(6): 338-348. doi:10.1016/j.siny.2014.09.006
7. Deprest JA et al. Randomized trial of fetal surgery for moderate left diaphragmatic hernia. *NEJM* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2026983
8. Deprest JA et al. Randomized trial of fetal surgery for severe left diaphragmatic hernia. *NEJM* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2027030
9. Jani J et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 67-71
10. Yu L et al. The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2020; 44(1): 151169. doi:10.1053/j.semperi.2019.07.008
11. McGivern M et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *ADCFN* 2015; 100: F137-144.
12. Barrington K 2018. Don't push so hard! Diaphragmatic hernia babies have fragile lungs that can easily be overdistended. *J Neonatal Research*
13. Cotton CM. Pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(4): 250-255. doi:10.1016/j.siny.2017.06.004
14. de Waal K, Kluckow M. Prolonged rupture of membranes and pulmonary hypoplasia in very preterm infants: pathophysiology and guided treatment. *J Pediatr* 2015; 166(5): 1113-1120. doi:10.1016/j.jpeds.2015.01.015
15. Dinger J et al. Effect of PEEP and suction via chest drain on functional residual capacity and lung compliance after surgical repair of congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations in 5 patients. *J Pediatr Surg* 2000; 35(10): 1482-1488. doi:10.1053/jpsu.2000.16419
16. Guevorkian D et al. Lower Distending Pressure Improves Respiratory Mechanics in Congenital Diaphragmatic Hernia Complicated by Persistent Pulmonary Hypertension. *J Pediatr* 2018; 200: 38-43. doi:10.1016/j.jpeds.2018.04.027
17. Owen LS et al. Delivery room emergencies: Respiratory emergencies in the DR. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24(6): 101039. doi:10.1016/j.siny.2019.101039
18. Schroeder L et al. Evaluation of regional ventilation distributions in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *ARJCCM* 2024; 209(5):601-606. doi: 10.1164/rccm.202305-0797LE
19. Bhombal S, Patel N. Diagnosis & management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neon Med* 2022; 27: 101383
20. Kumar VHS et al. Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Ped Surg Int* 2018; 34: 735-42
21. Weller K et al. Prenatal stomach position and volume in relation to postnatal outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal Diagnosis* 2021; 1-10.

‘Hoe doen jullie dat?’ - Een landelijke appgroep voor het delen van praktijkvariatie

drs. Matthijs van der Garde gynaecoloog, Deventer ziekenhuis, Deventer

dr. Koen L. Deurloo gynaecoloog, Diakonessenhuis, Utrecht*

drs. Steven Giesbers gynaecoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort*

dr. Joep Kortekaas gynaecoloog, Elkerliek ziekenhuis, Helmond*

dr. Nicole O. Alers gynaecoloog, Bernhoven ziekenhuis, Uden*

* alle mede-auteurs hebben in gelijke mate aan dit artikel bijgedragen

Eind 2023 is de WhatsApp-groep ‘Hoe doen jullie dat?’ opgericht om inzicht te krijgen in de praktijkvariatie binnen de Nederlandse obstetrie en verloskunde. Inmiddels is vrijwel elk ziekenhuis vertegenwoordigd met een gynaecoloog met obstetrisch aandachtsgebied. We delen hier de geschiedenis, de resultaten en de toekomst van de appgroep en beogen ook andere deelgebieden te enthousiasmeren.

Per regio en ook per ziekenhuis bestaan er grote verschillen in visie op verloskunde, werkwijzen en gewoontes. Ook het interpreteren en toepassen van evidence verschilt per kliniek. Dat blijkt uit onder meer uit de hierna volgende drie voorbeelden.

1. ‘Nee dat mag niet hier in het ziekenhuis’, kreeg Matthijs van der Garde, als kersverse gynaecoloog in het Deventer Ziekenhuis te horen. Hij was verbaasd dat baby’s niet huid-op-huid vervoerd mochten worden van de verkoever naar de afdeling. Dat een baby op de arm vervoerd worden vanwege valgevaar is begrijpelijk, maar huid-op-huid in het bed zou toch geen probleem moeten zijn? Bij navraag was het bij niemand écht duidelijk waar deze werkspraak vandaan kwam. Hoe zouden ze dat in andere ziekenhuizen doen? (figuur 1)
2. Het apparaat voor het meten van de fibronectine ging met pensioen en er moest een passend alternatief komen. Welke gebruiken andere ziekenhuizen, wat zijn de argumenten voor de verschillende leveranciers en wat zijn de ervaringen?
3. Wanneer á terme de vliezen breken bij een hoogstaand hoofd, moet de zwangere dan gelijk gaan liggen en met gillende sirenes liggend vervoerd worden naar het ziekenhuis? Hoewel hier weinig wetenschappelijk bewijs is dat dit nodig is, wordt dit advies nog regelmatig gegeven. Maar hoe gaat dat in andere regio’s? (figuur 2)

Zoals deze drie voorbeelden zijn er tal van klinische situaties en organisatorische vraagstukken, waarbij behoefte is om te weten hoe andere ziekenhuizen het doen. Zeker rondom werkprocessen en als er geen richtlijn of protocol is. Soms is er wel een richtlijn, maar is deze gebaseerd op weinig evidence, waardoor ziekenhuizen dit ook op verschillende manieren kunnen implementeren in de praktijk. Werkprocessen zijn vaak vastgelegd in historische afspraken waarbij de onderbouwing niet altijd duidelijk is. Zo ontstond het idee om een WhatsApp-groep op te richten met vertegenwoordig-

ging van zoveel mogelijk ziekenhuizen, zodat we een representatief antwoord kunnen krijgen op de vraag: ‘Hoe doen jullie dat?’

Historie van de groep

Op 29 oktober 2023 werd de WhatsApp-groep ‘Hoe doen jullie dat?’ opgericht met daarin aanvankelijk vijf gynaecologen. Uit hun directe netwerk werden andere gynaecologen gevraagd om ook deel te nemen. De nieuwe leden verspreiden op hun beurt deelname-uitnodigingen verder in hun netwerk. Via LinkedIn werd ook een oproep gedaan. Om overzicht te houden werd per ziekenhuis één gynaecoloog toegelaten, het liefst iemand met een vaste aanstelling en met obstetrie als aandachtsgebied. In Google-drive werd een lijst bijgehouden van de deelnemende gynaecologen. Binnen enkele weken was in vrijwel elk ziekenhuis al een vertegenwoordiger gevonden.

Begin 2025 nam de kritiek op WhatsApp als berichtendienst

Tabel 1. Afspraken van de appgroep

Algemeen
• Per ziekenhuis mag er één gynaecoloog deelnemen.
• Kies iemand uit je vakgroep die dit graag wil doen en ook bereid is om regelmatig te reageren.
• Het is niet de bedoeling om andere interessante dingen zoals scholingen of onderwijs, vacatures of artikelen (niet gerelateerd aan de vraag) te delen.
Vragen stellen
• Vóór je een vraag stelt: zoek eerst via de zoekfunctie of de vraag al eerder behandeld is.
• Denk vooraf goed na over de vraag en de mogelijke antwoorden. Voeg ook altijd de optie ‘anders/overig’ toe..
• Elke dag wordt er in principe één vraag behandeld. Als er al een vraag gesteld is, wacht dan tot de volgende dag om je vraag te stellen.
Reageren
• Stem door de vraag ingedrukt te houden. Je kunt stemmen door middel van een emoticon. Als het antwoord er niet bij staat of wil je een nuance maken, reageer dan in de vrijetekstruimte. Zorg dat je reactie relevant is en aansluit bij de vraag.
• Als iemand in vrije tekst reageert en je wilt hetzelfde antwoord geven, houdt dan het antwoord ingedrukt en reageer hierop met een duimpje of vinkje.
• Het delen van artikelen of protocollen als reactie op een vraag wordt erg gewaardeerd.

toe. Hierop werd besloten over te stappen naar Signal. Door regelmatig herinneringen en aansporingen te sturen stapte uiteindelijk 97% van de deelnemers over en is de appgroep tot op de dag van vandaag actief.

Regels en afspraken

Het enthousiasme was groot. Vragen, reacties, tips, opmerkingen, vacatures, grapjes, uitnodigingen voor symposia; alles liep in het begin door elkaar heen. Om een appgroep met tachtig deelnemers in goede banen te leiden bleek het essentieel om gebruikersafspraken te gaan maken. Met enkele leden van het eerste uur werd een commissie opgericht die vervolgens een afsprakenlijstje opstelde (tabel 1). De voornaamste afspraak is dat er dagelijks maar één vraag gesteld mag worden en dat per ziekenhuis één gynaecoloog mag reageren. De beperking tot één vraag geeft ruimte en tijd om te reageren. De opbrengst van een vraag blijkt groter sinds de vraag niet langer ondergesneeuwd kan raken onder andere vragen of reacties. Door het grote bereik is de appgroep natuurlijk een verleidelijk platform om ook andere verloskundige onderwerpen te delen, zoals interessante cursussen, artikelen, oproepen of vacatures, toch hebben we ervoor gekozen dit niet toe te laten en hebben we afgesproken om bij de centrale vraag 'Hoe doen jullie dat?' te blijven.

Resultaten

De appgroep werkt erg goed. Gynaecologen bespreken op een prettige en laagdrempelige manier allerlei aspecten van de verloskundige zorg. De waardering van de appgroep is inmiddels ook gepeild. Op de stelling 'Deze appgroep is voor mij van grote toegevoegde waarde als ik tegen problemen aanloop in de dagelijkse praktijk, waar geen eenduidige richtlijn of protocol voor is' reageerden binnen 72 uur 81% van de deelnemers (54/67). 52 (96%) stemden 'helemaal mee eens' en 2 (4%) stemden 'beetje' eens.

Inmiddels zijn er ruim 250 vragen gesteld en beantwoord. Vrijwel dagelijks worden er vragen gesteld. De meesten deelnemers lezen de berichten dezelfde dag en er is een goede respons. De groep is een prettige plek om van gedachten te kunnen wisselen en extra 'steun' of inspiratie te krijgen bij het ontwikkelen of implementeren van beleid. Naar aanleiding van deze groep is er al een appgroep opgericht voor de sociale verloskunde en is er een suggestie gedaan voor een vergelijkbare groep voor de benigne gynaecologie.

Toekomst

We zijn erg tevreden over hoe de appgroep functioneert en hebben geen grote toekomstplannen. Uiteraard blijft de appgroep dynamisch en zijn we wel continu bezig met verbeteringen en optimalisatie. Hoewel het samenvatten en centraal delen van de gestelde vragen een waardevolle toevoeging zou zijn, hebben we nog geen effectieve methode hiervoor gevonden.

De 'Hoe doen jullie dat?'-appgroep met vertegenwoordiging van obstetrisch georiënteerde gynaecologen van vrijwel alle ziekenhuizen in Nederland is een laagdrempelig platform om met collega's in het land te sparren. In een tijd van standaardiseren, evidence based medicine en protocollen blijft er nog

Figuur 1. Vraag 1



Figuur 2. Vraag 2



een groot grijs gebied over in ons dagelijkse werk. Met onze appgroep proberen we vragen op een snelle en collegiale manier op te helderen. De meeste directe collega's zijn inmiddels op de hoogte van de groep en weten ze de deelne-

mers goed te vinden om even te vragen hoe iets 'in het land' gedaan wordt. De appgroep is uitgegroeid tot een belangrijk platform voor inspiratie en verbetering van onze zorg.

Samenvatting

Eind 2023 werd de WhatsApp-groep 'Hoe doen jullie dat?' opgericht door gynaecologen om praktijkvariatie binnen de Nederlandse verloskunde inzichtelijk te maken. De groep groeide snel uit tot een netwerk waarin vrijwel elk ziekenhuis vertegenwoordigd is. Gynaecologen stellen dagelijks maximaal één vraag over uiteenlopende klinische of organisatorische kwesties waarvoor geen duidelijke richtlijnen bestaan. Door duidelijke gebruikersafspraken, zoals maximaal één vraag per dag en één deelnemer per ziekenhuis, blijft de groep overzichtelijk en effectief. Inmiddels zijn er ruim 250 vragen behandeld. De groep werd in 2025 overgezet naar Signal en dient als laagdrempelig platform voor kennisdeling, inspiratie en beleidsvorming. De appgroep is inmiddels een waardevol hulpmiddel in het verbeteren van verloskundige zorg en het ophelderen van praktijkverschillen op een collegiale en praktische manier.

Trefwoorden

praktijkvariatie, appgroep, kennisdeling, verloskunde, beleidsvorming

Keywords

practice variation, messaging group, kennisdeling, obstetrics, policy development

Summary

At the end of 2023, the WhatsApp group "How do you do that?" was created by gynecologists to provide insight into practice variation in obstetrics in the Netherlands. The group quickly grew into a network with representatives from almost every Dutch hospital. Every day, gynecologists can post a maximum of one question about various clinical or organizational issues for which no clear guidelines exist. Thanks to clear user agreements – such as one question per day and one participant per hospital – the group remains clear and effective. In the meantime, over 250 questions have been discussed. In 2025, the group was moved to Signal and now serves as an accessible platform for knowledge sharing, inspiration, and policy development. The group has become a valuable tool for improving obstetric care and clarifying practice variations in a collegial and practical manner.

Contact

Matthijs van der Garde, m.gardevander@dz.nl

Verklaring van belangenverstrengeling

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

Samenvatting resultaten VACCIN-studie

Ralf van de Laar, MD gynaecoloog-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam

dr. Ward Hofhuis gynaecoloog-oncoloog, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

dr. Ruben Duijnhoven statisticus, Abbott, Nederland

prof. dr. Ruud Bekkers gynaecoloog-oncoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

dr. Huberdina Smedts gynaecoloog, Amphia Ziekenhuis, Breda

dr. Gatske Nieuwenhuizen-de Boer gynaecoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

dr. Heleen van Beekhuizen gynaecoloog-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Dit artikel is een samenvatting van de resultaten van de VACCIN-studie die recent zijn gepubliceerd in *The Lancet Obstetrics, Gynaecology, & Women's Health*.

Cervicale Intraepitheliale Neoplasie (CIN) is een voorloper van baarmoederhalskanker met een wereldwijde geschatte prevalentie van ongeveer 4,3%. CIN wordt veroorzaakt door hoog-risicotypen van het humaan papillomavirus (HPV). Behandeling met een LLETZ is de gouden standaard voor hooggradige CIN. Ondanks deze behandeling blijft er een risico op een recidief bestaan, waarbij opnieuw een behandeling nodig kan zijn. Met name het herhaaldelijk behandelen verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties zoals vroeggeboorte.

De veiligheid van HPV-vaccins is uitgebreid onderzocht. Primaire vaccinatie verlaagt zeer effectief het risico op CIN en recente studies tonen een afname van baarmoederhalskanker tot 88%. Hoewel deze vaccins preventief werken, is er nog weinig bekend over hun effectiviteit bij vrouwen die al besmet zijn met HPV of al dysplasie hebben ontwikkeld. Er is nog onvoldoende bewijs uit gerandomiseerde studies om dit standaard in de klinische praktijk toe te passen. De redenen om HPV-vaccinatie rondom een behandeling te overwegen zijn: het kan het immuunsysteem versterken tegen bestaande infecties, beschermen tegen nieuwe infecties of mogelijk reactivatie van latente HPV voorkomen. In sommige landen wordt adjuvante vaccinatie al aanbevolen rondom een LLETZ bij niet-gevaccineerde vrouwen.

Doel van de studie

Het evalueren van de effectiviteit van adjuvante nonavalente HPV-vaccinatie versus placebo op het voorkomen van recidief CIN 2-3 binnen twee jaar na LLETZ.

Methode

De VACCIN-studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde trial, uitgevoerd in zestien ziekenhuizen in Nederland. Inclusiecriteria waren: vrouwen ≥ 18 jaar met histologisch bevestigde CIN 2-3, gepland voor LLETZ (of een see-and-treat-procedure met definitieve diagnose CIN 2-3). Exclusiecriteria: eerdere HPV-vaccinatie, invasieve/micro-invasieve kanker, immuun gecompromiteerd (zoals HIV, orgaantransplantatie), zwangerschap, eerdere behandeling voor CIN, allergie voor vaccins of onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal. De deelnemers werden gerandomiseerd (1:1) voor adjuvante HPV-vaccinatie of placebo via een online randomisatiemodule. Zowel zorgver-

leners als deelnemers waren geblindeerd. Randomisatie werd gestratificeerd op leeftijdsgroepen: 18-29, 30-44 en ≥ 45 jaar.

De vaccinatiegroep ontving drie doses Gardasil 9 (HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58); de placebogroep kreeg drie

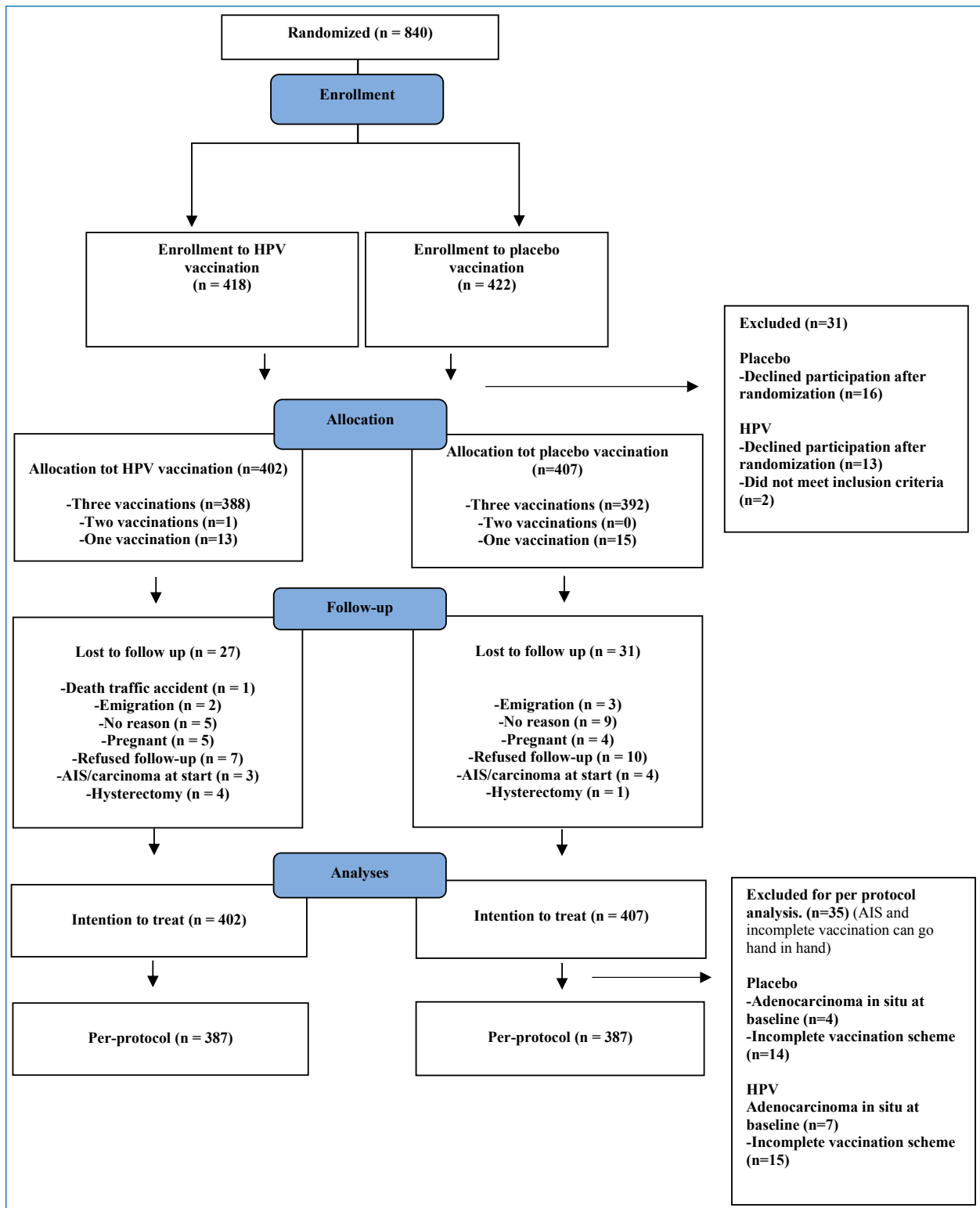
Tabel 1. Baseline

	Placebo (n= 407)	HPV-vaccin (n= 402)
Leeftijd		
Gemiddelde leeftijd (SD)	39,4 (8,6)	39,2 (8,7)
18-29	16 (4%)	20 (5%)
30-44	277 (68%)	267 (66%)
≥ 45	114 (28%)	115 (29%)
Roken	99 (24%)	93 (23%)
Toekomstige kinderwens		
Ja	87 (21%)	99 (25%)
Nee	262 (64%)	251 (62%)
Weet nog niet	57 (14%)	52 (13%)
Indicatie cytologie (meerdere antwoorden mogelijk)		
BVO	258 (63%)	259 (64%)
Klachten	38 (9%)	34 (8%)
Follow-up	109 (27%)	108 (27%)
Anders	4 (1%)	6 (1%)
Cytologie-uitslag voor kolposcopie		
PAP 1	2 (<1%)	0
PAP 2	41 (10%)	43 (11%)
PAP 3a1	73 (18%)	72 (18%)
PAP 3a2	191 (47%)	170 (42%)
PAP 3b	93 (23%)	111 (28%)
PAP 4	6 (1%)	2 (<1%)
PAP 5	1 (<1%)	2 (<1%)
Onbekend	0	2 (<1%)
HPV-status		
Positief	390 (96%)	394 (98%)
Negatief	3 (1%)	2 (<1%)
Onbekend	14 (3%)	6 (1%)
Biopsie-kolposcopie		
CIN 2	193 (47%)	183 (46%)
CIN 3	165 (41%)	163 (41%)
See-and-treat	49 (12%)	56 (14%)
LLETZ		
geen CIN	6 (1%)	8 (2%)
CIN 1	27 (7%)	32 (8%)
CIN 2	180 (44%)	160 (40%)
CIN 3	187 (46%)	197 (49%)
Carcinoom/AIS	7 (2%)	4 (1%)
Niet te beoordelen	0	1 (<1%)

doses fysiologisch zout. Vaccinaties vonden plaats voorkeur op de dag van de LLETZ, na 2 en 6 maanden. (De eerste vaccinatie kon tot vier weken na de LLETZ gegeven worden bij een see-and-treat-procedure). Alle deelnemers kregen standaardzorg volgens de huidige Nederlandse richtlijn (CIN,AIS VAIN). Een normale cytologie (PAP 1) met een negatieve HPV-uitslag werd beschouwd als afwezigheid van CIN.

De primaire uitkomstmaat was de incidentie van histologisch bevestigde CIN 2-3 binnen 24 maanden. Secundaire uitkomsten waren: recidief van CIN 1-2-3 bij 6 en 24 maanden, aanwezigheid van HPV-DNA, cervixcytologie uitslagen, aantal herhaalde LLETZ procedures, kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D-5L vragenlijst), bijwerkingen en kosteneffectiviteit.

Figuur 1. Consort flow



Statistische analyse

De studie onderzocht het effect van het HPV-vaccin op het voorkomen van recidief CIN 2-3 na een LLETZ. Om een daling van 8,0% naar 3,0% (gebaseerd op de studie van Kang et al. 2013) aan te tonen met een betrouwbaarheid van 95%, een statistische power van 80% en uitval van 15% waren 750 deelnemers nodig. De primaire uitkomst werd geanalyseerd met een aangepaste intention-to-treat-analyse, waarbij het relatieve risico (RR) werd berekend met 95% betrouwbaarheidsintervallen. Leeftijdsgroepen werden meegenomen als covariabele. Statistische toetsen omvatten de χ -test en, waar nodig, Fisher's exact test. Secundaire uitkomsten, waaronder bijwerkingen, werden geanalyseerd met dezelfde modellen. Een p-waarde $<0,05$ werd als statistisch significant beschouwd. Analyses werden uitgevoerd met SPSS 28.0 en SAS 9.4.

Resultaten

Tussen 19 december 2019 en 31 januari 2022 werden in totaal 840 vrouwen geïncludeerd. 31 deelnemers trokken hun deelname in of voldeden niet aan de inclusiecriteria. Uiteindelijk ondergingen 809 vrouwen de geplande interventie, waarbij 402 vrouwen het HPV-vaccin ontvingen en 407 vrouwen een placebo. Bij 11 vrouwen (1%) werd na randomisatie onverwacht AIS of carcinoom vastgesteld. Het volledige vaccinatieschema werd voltooid door 781 vrouwen (97%), zonder verschil tussen de behandelgroepen (tabel 1).

De mediane follow-upduur bedroeg 749 dagen. Na 24 maanden follow-up werd bij 23 (6%) in de HPV-vaccinatiegroep een recidief van CIN 2-3 vastgesteld, tegenover 35 (9%) vrouwen in de placebogroep (RR 0,67 [95% CI 0,40-1,11], $p=0,11$).

Volgens het studieprotocol moest er bij een afwijkende cytologie of een positieve HPV-test (bij 24 maanden) een colposcopie met biopsie worden uitgevoerd. Bij 95 (12%) vrouwen besloot de behandelende gynaecoloog dit niet te doen. Slecht 10 vrouwen hadden een PAP 2 of hoger in combinatie met een positieve HPV-test. In totaal voltooiden 58 vrouwen (7%) het geplande follow-up schema niet. Van de 46 vrouwen die verloren gingen voor de follow-up, hadden er 40 (87%) een PAP 1 bij hun laatste ziekenhuisbezoek, waarvan 33 (83%) HPV-negatief. Gedurende de studie ondergingen 9 vrouwen (1%) een andere chirurgische ingreep dan een LLETZ vanwege CIN en werden er totaal 65 extra LLETZ-behandelingen uitgevoerd, waaronder zeven vrouwen een derde LLETZ (4 HPV-groep, 3 placebogroep) (figuur 1). Tijdens de 24 maanden follow-up was het recidief CIN (1-2-3) 38 (9%) in de HPV-groep versus 50 (12%) in de placebogroep (RR 0,77 (95% BI: 0,52-1,15) $p=0,20$).

Bij 6 maanden follow-up waren 100 vrouwen (25%) in de HPV-vaccinatiegroep HPV-positief, tegenover 120 vrouwen (29%) in de placebogroep (RR 0,84; 95% BI: 0,67-1,05; $p=0,12$). En werden er 34 extra LLETZ-behandelingen uitgevoerd, waarvan 12 in de HPV-groep en 22 in de placebogroep

Tabel 2. Uitkomsten

	Placebo (n= 407)	HPV-vaccin (n= 402)	RR (95% CI)	p-waarde
Primaire uitkomst				
CIN-graad 2 or 3	35 (9%)	23 (6%)		0,11
Intention-to-treat	35 (9%)	23 (6%)		0,11
Per-protocol (387 vs 387)	34 (8%)	22 (5%)		..
Pathologie, hoogste graad vastgesteld bij follow-up na 6 maanden				
Geen CIN	2 (<1%)	1 (<1%)	0,47 (0,04 is 5,10)	0,53
CIN 1	6 (1%)	4 (1%)	0,62 (0,18-2,18)	0,46
CIN 2	11 (3%)	4 (1%)	0,35 (0,11-1,07)	0,07
CIN 3	14 (3%)	10 (2%)	0,67 (0,30-1,49)	0,33
AIS or carcinoma	0	0
Pathologie, hoogste graad vastgesteld bij follow-up 6 maanden				
Geen CIN	283 (70%)	282 (70%)	1 (ref)	..
CIN 1	15 (4%)	15 (4%)	1,00 (0,50-2,02)	0,99
CIN 2	16 (4%)	10 (2%)	0,64 (0,30-1,39)	0,25
CIN 3	19 (5%)	13 (3%)	0,70 (0,35-1,39)	0,31
AIS or carcinoma	1 (<1%)	2 (<1%)	2,00 (0,18-54,4)	1,00*
HPV-status na 6 maanden follow-up				
Negatief	275 (68%)	293 (73%)	1 (ref)	..
Positief	120 (29%)	100 (25%)	0,84 (0,67-1,05)	0,12
Onbekend	12 (3%)	11 (3%)	0,87 (0,39-1,93)	0,72
HPV-status in 24 maanden follow-up				
Negatief	253 (62%)	269 (67%)	1 (ref)	..
Positief	148 (36%)	127 (32%)	0,87 (0,72-1,05)	0,15
Onbekend	6 (1%)	6 (1%)
LLETZ bij 6 maanden follow-up	22 (5%)	12 (3%)	0,54 (0,27-1,08)	0,08
LLETZ gedurende 24-maanden follow-up [†]	35 (9%)	23 (6%)	0,87 (0,56-1,39)	0,57

[†]Inclusief zeven deelnemers met een derde LLETZ (vier in de HPV-vaccingroep en drie in de placebogroep)

(RR 0,54; 95% BI: 0,27-1,08) $p = 0,076$). Drie vrouwen in de placebogroep volgden een afwachtend beleid bij CIN 2 op 6 maanden zonder verdere behandeling tijdens de studieperiode (tabel 2).

Betreffende de QoL: 749 (93%) vulden de EuroQol-5D-5L vragenlijst in bij aanvang van de studie, 714 (88%) bij 2 en 6 maanden, en 631 (78%) bij 24 maanden. Er werd geen significant verschil gevonden in de gemiddelde zelf gerapporteerde gezondheidstoestand. Na 24 maanden was de gemiddelde EuroQol-score 0,89 in de HPV-groep en 0,88 in de placebogroep, met een gemiddeld verschil van 0,009 (95% BI: -0,01 tot 0,03; $p = 0,42$).

In beide groepen stopte één deelnemer voortijdig met vaccinaties vanwege vermoedelijke bijwerkingen. Roodheid en pijn op de injectieplaats kwamen significant vaker voor in de HPV-groep. Roodheid: RR 29,44 (95% BI: 4,03-215,05) $p < 0,0001$. Pijn: RR 7,84 (95% BI: 4,33-14,47) $p < 0,0001$.

Discussie

Dit is tot op heden de grootste placebo gecontroleerde RCT naar het effect van adjuvante HPV-vaccinatie bij vrouwen die een LLETZ ondergingen voor CIN 2-3. Na een follow-up van 24 maanden bleek dat de vaccinatie geen significant effect had op het verminderen van recidieven van CIN 2-3, noch op de noodzaak voor aanvullende behandelingen zoals een tweede LEEP of hysterectomie. Ook was er geen duidelijk verschil in HPV-positiviteit tussen de gevaccineerde en placebogroep. De vaccinatie werd over het algemeen goed verdragen, ondanks een hogere frequentie van lokale bijwerkingen zoals pijn of zwelling.

Sommige niet-gerandomiseerde studies lieten wel positieve effecten zien van HPV-vaccinatie, maar deze hadden vaak methodologische beperkingen zoals selectie-bias of een late toediening van het vaccin. De grootste observationele studie

tot op heden (Sand et al.) vond eveneens een niet-significante reductie van recidief CIN 2+.

Sterke punten van deze studie zijn het dubbelblinde design, de representatieve populatie en de hoge therapietrouw. Het recidiefpercentage van ongeveer 8% komt ook overeen met de huidige literatuur en geeft hiermee een goed beeld van de dagelijkse praktijk. Bij 95 vrouwen werd afgeweken van het onderzoeksprotocol en werd er geen histologie verkregen bij 24 maanden, echter had maar 1% een \geq PAP 2 gecombineerd met HPV-positiviteit, waardoor de kans op gemiste hooggradige laesies minimaal is. Beperkingen van deze studie zijn het ontbreken van gestandaardiseerde HPV-typering en het feit dat de snijranden niet gerapporteerd zijn in 83% van de gevallen, terwijl dit een belangrijke voorspeller is voor recidief.

Bijwerkingen kwamen wel meer voor in de HPV-vaccinatiegroep maar werden goed verdragen. Gezien de lage belasting van adjuvante vaccinatie en de hoge impact en kosten van ziekterecidief, kan zelfs een kleinere risicoreductie toch relevant zijn. Een vervolgstudie met een grotere populatie (circa 2.850 vrouwen) zou nodig zijn om kleinere effecten betrouwbaar te kunnen aantonen.

Conclusie

De studie vond een niet significante reductie van recidief CIN 2-3 (van 8,6% naar 5,7%). Op basis van de resultaten van de VacCIN-trial wordt routine aanvullende HPV-vaccinatie na LLETZ niet aanbevolen. Verder onderzoek is nodig of er subgroepen zijn die mogelijk wél baat hebben.

Contact

Ralf van de Laar, r.vandelaar@erasmusmc.nl

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?

Beoordelen

Is dit B1? Ja! Het woord beoordelen is B1. U kunt het dus gebruiken in de communicatie met uw patiënt. Houd er wel rekening mee dat dit woord iets verschillende betekenissen kan hebben. Bij een uitslag 'beoordelen' kunt u het woord vervangen door 'bekijken'. Als u een patiënt 'beoordeelt' kunt u beter spreken van 'onderzoeken'.

Bron: www.ishetb1.nl

Correspondentieadres: m.twisk@bovenij.nl

Marit de Vos is zesdejaars aios (differentiatie perinatologie) uit cluster Leiden. Daarnaast is zij actief als postdoc onderzoeker op het gebied van patiëntveiligheid en specifiek 'Safety-II'. Ze verwondert zich graag over ons mooie, dynamische vak en hoe onze teams het in de meeste gevallen voor elkaar krijgen om steeds weer goede en veilige zorg te leveren.



Marit de Vos

De beller is sneller dankzij de vitale drie van de telefonie

Als a(n)ios werk je in verschillende ziekenhuizen; dat biedt een unieke kans om de voor- en nadelen van verschillende werkwijzen te ervaren. Vanuit mijn achtergrond in kwaliteit- en veiligheidsonderzoek verbaast het me hoe weinig we deze unieke bron benutten. De verbazing – of soms zelfs frustratie – van nieuwe collega's over praktijkvariatie biedt een uitstekende gelegenheid om onze processen eens kritisch tegen het licht te houden. Dit is gemeengoed in bijvoorbeeld de Japanse Lean-filosofie. Toen ik het afgelopen half jaar twee keer werd ingewerkt op een nieuwe werkplek, dacht ik geregeld: konden we maar zelf een nieuw ziekenhuis opbouwen en alles in één keer goed regelen. Een plek waar nieuwe medewerkers direct een werkende pas en login krijgen, waar één goed functionerend elektronisch patiëntendossier bestaat, waaruit we gemakkelijk onze afdelingslijstjes genereren. Helaas moeten we dit droombeeld laten varen en roeien met de riemen die we hebben. Maar juist omdat wij allemaal net wat anders roeien, kunnen we van elkaar leren hoe het wellicht handiger of beter kan.

Wat mij zeer verbaast zijn onze verschillen in telefonische bereikbaarheid. Niet in ieder ziekenhuis krijgen arts-assistenten een eigen telefoon. Dit brengt nadelen mee, zoals het wegvallen van waardevolle telefoontjes die als 'smeerolie' dienen voor veilige zorg. Denk aan de patholoog die een aanvrager attendeert op een maligne uitslag of een collega die iets overlegt over een gezamenlijke patiënt. E-mail is een alternatief, maar vaak inferieur: nuances gaan verloren en iedereen in de kliniek weet dat de beller sneller is. Daarnaast werkt niet ieder ziekenhuis met een vast telefoonnummer voor de supervisor. We onderschatten hoe onnodig omslachtig en zelfs risicovol dit in spoedsituaties kan zijn. Het nummer van de supervisor moet je kunnen dromen – ook wanneer je handen niet vrij zijn, wanneer je je telefoonlijstje niet kunt vinden of wanneer je een verpleegkundige vraagt om te bellen. Als dit nummer iedere dienst wisselt voegt dit onnodige complexiteit toe.

Ook in minder acute situaties is een vast nummer per functie zeer waardevol. Bij onze collega's van de neonatologie leidde het ontbreken van een vast supervisor-sein ertoe dat het arts-assistenten-sein onnodig werd belast met allerlei vragen die voor de neonatoloog bedoeld waren. Dit veroorzaakt onnodige werkonderbrekingen en vertraging in informatiestromen. Op de intensive care ervaaarde ik hoe het ontbreken van vaste telefoonnummers voor zaalartsen van verschillende afdelingen de telefonische overdracht enorm bemoeilijkt, terwijl juist die transitie een bekende risicofactor is voor patiëntveiligheid. Om een zaalarts te bereiken moest je rondbellen om eerst een naam uit een rooster te halen, vervolgens daar een 06-nummer bij zoeken, om dan te ontdekken dat die persoon zijn taak had geruild. Ik neem aan dat we geen p-waardes nodig hebben om in te zien dat goede bereikbaarheid in niet-acute situaties, beschermend werkt tegen het ontstaan van acute situaties. De link tussen telefonische bereikbaarheid en kwaliteit van zorg wordt snel evident bij het doordenken van dit soort praktijkvoorbeelden.

Tijdens het International Forum on Quality and Safety in Healthcare, dit jaar in Utrecht, deelde professor Thomas Lee (Harvard Medical School) in zijn *keynote* een treffende anekdote. Tijdens een werkbezoek aan de Mayo Clinic wilde hij onderzoeken of de reputatie dat medewerkers daar altijd hun telefoon opnemen daadwerkelijk klopt. De telefonische bereikbaarheid bleek inderdaad opvallend goed. Toen hij een arts hierover bevroeg vertelde deze dat het voelde alsof *"the world would open up and swallow me whole"* als hij zich niet confirmeerde aan deze 'Mayo way': altijd goed bereikbaar zijn. De boodschap van Lee was dat sociale netwerken in ziekenhuizen zowel goed als slecht gedrag kunnen versterken. Daarom moeten we actief normen creëren die onze waarden reflecteren en die normen vervolgens voortdurend bekrachtigen. Hij bepleit dat naast individuele capaciteiten (*human capital*), vooral *social capital* – hoe mensen met elkaar en hun infrastructuur interacteren – enorm bepalend is voor de kwaliteit van onze zorg. Als we erkennen dat ons telefoonnetwerk één van de meest vitale technische infrastructuren van een ziekenhuis is, dan moeten we toch een sterke *case* kunnen maken voor deze vitale drie van de telefonie:

- 1) iedere zorgverlener een eigen telefoonnummer),
- 2) iedere essentiële taak één vast nummer (bijvoorbeeld zaalarts of supervisor),
- 3) slimme technologische ondersteuning (bijvoorbeeld automatische terugbeloptie, makkelijk doorschakelen en een back-up voor vitale nummers).

Voor vragen of reacties kunt u mij bereiken via de telefooncentrale van het ziekenhuis waar ik op dat moment werk, zodat u meteen kunt uittesten hoe goed het daar geregeld is.

The placental blueprint: pathology and fetal growth restriction

Promovendus **Mauritia Marijnen** | promotor **prof. dr. S.J. Gordijn** | copromotoren **dr. W. Ganzevoort, dr. L.E. van der Meeren** | 11-07-2025, Rijksuniversiteit Groningen

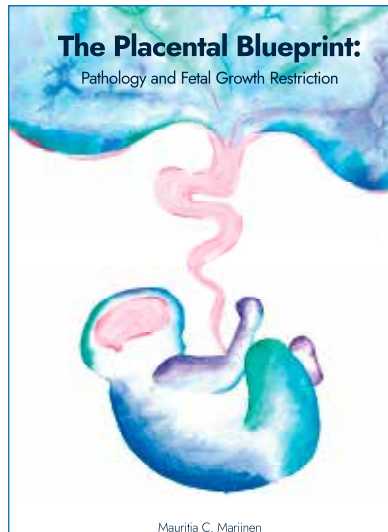
Waar gaat je proefschrift over?

Mijn proefschrift richt zich op de diagnostiek en behandeling van foetale groeirestrictie (FGR) en de voorspelende waarde van Dopplermetingen, foetale groeisnelheid en maternaleserumbiomarkers voor het ontstaan van perinatale complicaties. Daarnaast onderzocht ik de klinische implicaties van overlappende (hooggradige) placentaire laesies in gecompliceerde zwangerschappen.

In het eerste deel beschrijf ik de resultaten van de DRIGITAT-studie, waarin de relatie tussen de umbilicocerebrale ratio (UCR) (de inverse van de cerebroplacentaire ratio) en perinatale uitkomsten in een cohort van 690 small for gestational age (SGA) foetusen werd onderzocht. In een subgroep van 40 deelnemers onderzocht ik het effect van een vroegtijdige geboorte vanaf 34 weken bij herhaaldelijk afwijkende Dopplermetingen. In het tweede deel onderzocht ik associaties tussen specifieke placentaire laesies en FGR. Door nationale placenta pathologie data (Palga) te koppelen aan zwangerschapsdata (Perined) konden we het effect van overlappende placentaire laesies op perinatale uitkomsten analyseren. Daarnaast onderzocht ik in een secundaire analyse van de DRIGITAT-studie de associatie tussen (hooggradige) placentaire laesies, abnormale Dopplermetingen, maternaleserumbiomarkers en perinatale uitkomsten. Tot slot heb ik een Priority Setting Partnership voor placenta pathologie opgezet, die resulteerde in een top-tien geprioriteerde onderzoeksvragen binnen dit vakgebied.

Wat is de belangrijkste les uit je proefschrift voor de dagelijkse klinische praktijk van de Nederlandse gynaecoloog?

1. Het combineren van het geschatte foetale gewicht met een herhaaldelijk afwijkende Dopplermeting (UCR) blijkt een effectieve methode om foetusen met het hoogste risico op perinatale hypoxische complicaties te identificeren.



2. Bij SGA-foetusen met een herhaaldelijk afwijkende UCR tussen 34 en 36+6 weken zwangerschapsduur lijkt een vervroegde bevalling geen klinisch voordeel te bieden.
3. Dopplermetingen worden beïnvloed door hooggradige laesies, zowel door maternale als foetale vasculaire malperfusie. Dit benadrukt de toegevoegde waarde van Dopplermetingen bij het onderscheiden van gezonde SGA-foetusen en foetusen met FGR als gevolg van deze hooggradige laesies.
4. Histologisch placenta-onderzoek na gecompliceerde zwangerschappen, waarbij onbeantwoorde vragen bestaan, dient gestimuleerd te worden, aangezien dit waardevolle inzichten kan bieden voor het beleid bij een volgende zwangerschap.

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

Het combineren van het geschatte foetale gewicht met afwijkende Dopplermetingen blijkt een effectieve methode om foetusen met het hoogste risico op perinatale hypoxische complicaties te identificeren. Hierdoor kunnen we hoog-risicozwangeren beter opsporen en intensiever monitoren. Bij zwangeren met normale Dopplermetingen kan mogelijk worden afgewacht tot 40 weken mits alle controles goed blijven. Dit geeft de foetus de kans om verder te rijpen in de baarmoeder

en vergroot de kans op een spontane, natuurlijke bevalling. Een aanvullende analyse waarin onze resultaten worden vergeleken met de landelijke Perined-data, zal verdere duidelijkheid geven over de veiligheid hiervan.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Voor vervolgonderzoek naar FGR is het ontwikkelen van een gouden standaard voor diagnostiek en risicofratificatie essentieel. Denk aan de ontwikkeling van een diagnostisch voorspelmodel dat op basis van specifieke kenmerken tijdens de zwangerschap individuele risico-inschattingen kan maken. Door aanbevelingen te doen over de optimale intensiteit van monitoring en de timing van de geboorte kunnen perinatale risico's worden verkleind. Daarnaast biedt artificial intelligence mogelijkheden voor toekomstig onderzoek om beter onderscheid te maken tussen normale en afwijkende placenta's.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie en wat was je antwoord daarop?

Hoe kunnen we als obstetrici en pathologen nader tot elkaar komen om de zorg na gecompliceerde zwangerschappen te verbeteren? Ik denk dat het invoeren van gestandaardiseerde en gestructureerde verslaggeving van placenta pathologie via een gevalideerde standardizatie reporting tool een belangrijke stap is. Dit zou helpen om een duidelijke hoofdboodschap te formuleren voor de obstetricus. Op basis van de door de patholoog gerapporteerde bevindingen kan vervolgens gemakkelijker een beleid worden opgesteld voor een eventuele vervolgzwangerschap. Klinische correlatie blijft hierbij belangrijk; bij FGR zijn er vaak wel placenta-afwijkingen, dus is het essentieel om geen genoegen te nemen met 'geen afwijkingen' in het placenta-verslag. Idealiter leidt dit tot een landelijk protocol met aanbevelingen voor zorg in een volgende zwangerschap, gebaseerd op specifieke placentaire laesies, hun grading en de recidiefkansen.



Foetus als subject, zwangere vrouw als object

drs. Marcel Zuiderland

Wat ooit als science fiction klonk, is tegenwoordig science fact: chirurgen opereren via de baarmoeder de foetus, genterapieën *in utero* worden overwogen, en geavanceerde beeldvorming toont het foetale lichaam tot in het kleinste detail. Maar deze ontwikkelingen zijn niet louter technische vernieuwingen; ze veranderen ook de wijze waarop we naar de zwangerschap en het ongeboren leven kijken. De foetus verschijnt via deze technologieën steeds nadrukkelijker als persoon en patiënt op het toneel. Als 'iemand' met een eigen medisch dossier, een behandelingstraject en een eigen identiteit. Daarmee dringt zich de vraag op: wat betekent deze 'subjectivering van de foetus' voor de zwangere vrouw?

De foetus is uit de schaduw van de baarmoeder getreden. Die schaduw heeft een lange geschiedenis. Historisch gezien hield het ongeboren leven zich schuil in de geborgenheid van het vrouwelijk lichaam, verborgen voor de wereld en daarmee ook buiten het sociale domein. Hoewel men bekend was met het restmateriaal van miskramen, was de foetus nog niet *inter homines esse* (tussen de mensen), om Hannah Arendt te parafraseren. Deze verborgenheid weerspiegelde zich in de volksmoraal rond abortus. Er bestond een opmerkelijke coulançe: een zwangerschap beëindigen vóór het moment van 'leven voelen' - de eerste vruchtbeweging - werd vaak niet als een morele grensoverschrijding gezien. Men sprak niet van abortus, maar van de vrouw 'weer regelmatig maken' of 'de menses herstellen'. Pas wanneer de foetus zich via vruchtbeweging kenbaar maakte als een aanwezige 'ander', begon zijn morele status te verschuiven.

Twee patiënten in de spreekkamer

Die aanwezigheid werd voor het eerst op een nieuwe, technologische manier

hoorbaar gemaakt door de uitvinding van de stethoscoop. Plots kon de foetale hartslag worden waargenomen, nog vóór de vrouw iets voelde. Deze auditieve onthulling markeerde een keerpunt. De Amerikaanse hoogleraar verloskunde Hugh L. Hodge (1796-1873) leidde zijn studenten hierdoor op met het adagium dat een arts bij een zwangere vrouw niet één, maar twee patiënten in de spreekkamer had: de vrouw en het kind. Hiermee ontstond een nieuwe medische logica: de foetus werd geleidelijk losgemaakt van de lichamelijke intimiteit van de vrouw en geconstitueerd als een afzonderlijke medische entiteit.

Persoon-in-wording

Dit proces van onthulling kreeg een gezicht door de aanleg van uitgebreide embryologische collecties in de 19^e en vroege 20^e eeuw. Zoals de antropoloog Lynn Morgan beschrijft in *Icons of Life* (2009), gaven deze verzamelingen van geconserveerde foetussen het ongeboren leven een aanzien van *stability, predictability, uniformity*. Het waren geen abstracties meer, maar empirische specimens met herkenbare menselijke trekken, die suggereerden dat de ontwikkeling een vast en autonoom proces was. Het ongeboren leven verloor zijn verborgenheid en kreeg de contouren van een persoon-in-wording. Deze contouren werden tot leven gewekt door de revolutie van de geavanceerde echografie. Waar de collecties statische beelden toonden, maakte de echo de foetus real-time zichtbaar: het kloppende hartje, de bewegingen, het gezichtje. Het was een virtuele geboorte; de foetus trad via het scherm het sociale domein binnen en kwam zo *inter homines esse*. Ouders zagen 'hun kind', al voor de geboorte. Deze beeldtaal legde het medische en morele fundament voor de volgende, radicale stap: de foetale chirurgie. De foetus werd niet langer alleen maar waargenomen, maar ook geopereerd. In haar werk *The Making of the*

Unborn Patient (1989) beschrijft Monica Casper hoe pioniers als de Nieuw-Zeelandse arts Sir William Liley (1929-1983), zelf een overtuigd tegenstander van abortus, de foetus expliciet als 'patiënt' constitueerden. Liley stelde: *'The fetus can be sick and need diagnosis like any other patient.'* Bij een foetale ingreep is de zwangere vrouw formeel de patiënt, maar medisch gezien is zij het decor. De ware interventie is gericht op het kind in haar baarmoeder. In zekere zin was de cirkel rond: van verborgen wezen, via hoorbare hartslag en statisch specimen, naar levend beeld en ten slotte behandelbare patiënt. De foetus was volledig als medisch subject geconstitueerd.

Dit historische proces leidt tot een fundamentele spanning: de verheffing van de foetus tot patiënt reduceert de zwangere vrouw onvermijdelijk tot de 'omgeving' waarin deze behandeling plaatsvindt. Zij wordt de toegangspoort tot de foetus, de houder van de baarmoeder, het 'decor' van de eigenlijke medische handeling. In de literatuur wordt wel gesproken van het *fetal container model*, waarin de foetus wordt voorgesteld als een afzonderlijk organisme dat zich slechts tijdelijk in het lichaam van de vrouw bevindt. Termen als 'maternale omgeving' of 'uteriene milieu' drukken de vrouw als persoon naar de achtergrond.

Ruimte om 'nee' te zeggen

Het gevaar is niet dat artsen onverschillig staan tegenover de vrouw - integendeel, de zorg is in lijn met goed hulpverlenerschap altijd intensief en betrokken - maar dat de inherente logica van de foetale therapie een dynamiek creëert die haar positie ongemerkt onder druk kan zetten. De urgente noodzaak om het 'kind' te redden, kan de morele en psychologische ruimte voor de vrouw om 'nee' te zeggen, ongemerkt verkleinen. Haar lichamelijke integriteit en autonomie dreigen te verschuiven van uitgangs-

punt naar een moreel geladen verantwoordelijkheid.

Tragische keuze

Vrouwen komen zo noodgedwongen voor een 'tragische keuze': aanvaarden zij de risico's van een foetale ingreep - risico's voor hun eigen lichaam, voor het verloop van de zwangerschap, soms voor hun leven - of wijzen zij een behandeling af die mogelijk het leven of de gezondheid van hun toekomstige kind redt? Het is een keuze die nooit vrij is van emotie, schuldgevoel en maatschappelijke verwachtingen over 'goed moederschap'.

Hoe revolutionair foetale therapie ook is, zij kan onbedoeld bijdragen aan een klimaat waarin afwijzing steeds moeilijker wordt. Want wie wil er nu niet alles doen voor een gezond kind? Deze morele druk is inherent aan de technologische vooruitgang zelf. Omdat we steeds meer *kunnen*, groeit het impliciete besef dat we steeds meer *zouden moeten*. Wat begint als een baanbrekende optie voor uitzonderlijke gevallen, kan gaandeweg een standaardverwachting worden. We zien deze dynamiek ook elders, bijvoorbeeld in de tendens om zwangere vrouwen bij vermeend risicogedrag onder curatele te stellen. De lijn tussen zorg en controle, tussen behandeling en morele verplichting, wordt dunner.

Herzien van het perspectief

Hoe kunnen we met deze spanning omgaan? Het antwoord ligt niet in het afwijzen van foetale therapie - het streven om lijden te voorkomen blijft waardevol - maar in het herzien van het perspectief van waaruit we deze zorg verlenen. We moeten het *fetal container model* verlaten en terugkeren naar een relationeel begrip van de zwangerschap, waarin de foetus niet als een geïsoleerde patiënt, maar als een wezen in gedeelde lichamelijke wordt gezien. De autonomie en integriteit van de zwangere vrouw vormen daarin geen afweging, maar het fundament.

Dat vraagt om een counselingscultuur die niet alleen medische informatie biedt, maar ook ruimte maakt voor twijfel, emoties en persoonlijke overwegingen. De arts wordt daarin niet



©marcjanjanssen.com

alleen expert in foetale geneeskunde, maar ook pleitbezorger voor de belangen van de vrouw. *Informed consent* wordt zo een gezamenlijke verkenning van wat een ingreep betekent voor haar lichaam, leven en toekomst. De toekomst van de foetale geneeskunde mag niet worden bepaald door haar technische kunnen, maar door haar vermogen om de relatie te blijven zien waaruit elk ongeboren leven voortkomt. De foetus bestaat nooit buiten de vrouw, en de zorg voor de een kan niet zonder respect voor de ander. Wie het ongeboren leven wil beschermen, moet beginnen bij de erkenning van die onverbreekelijke verbondenheid. Alleen dan blijft de vooruitgang binnen de foetale geneeskunde geen dwingende norm, maar een betekenisvolle optie die door vrouwen zelf kan worden gewogen en gekozen.

De auteur

Marcel Zijderland is wetenschappelijk docent bij Amsterdam UMC, locatie VUMC, afdeling Ethiek, Recht & Humaniora. Hij schrijft geregeld voor NRC en Trouw. Voor het NTOG levert hij bijdragen op het vlak van bio- en medische ethiek.

De cartoonist

Marc-Jan Janssen (marcjanjanssen.com) is gynaecoloog-oncoloog en verbonden aan Medisch Spectrum Twente. Marc-Jan heeft altijd een potlood en een schetsboek bij zich. Heeft zichzelf tekenen geleerd. Zijn cartoons zijn te zien op de site van BNN/VARA www.joop.nl en in verschillende tijdschriften, waaronder het NTOG.

Oriënterend fertiliteitsonderzoek

dr. A.A. de Ruigh *redacteur*

dr. A.W. Kastelein *redacteur*

In oktober 2025 verscheen de nieuwe richtlijn 'Oriënterend fertiliteitsonderzoek'. In de richtlijn worden aanbevelingen besproken ten aanzien van de anamnese, (andrologisch) lichamelijk onderzoek, herhalen van semenanalyse bij normospermie, schildkliertesten, tubadiagnostiek waaronder hysterosalpingografie en foam-echo, en hysteroscopie. We bespreken hier de aanbevelingen en achtergrond van deze richtlijn. Voor de volledige richtlijn waaronder een duidelijk stroomschema gaat u naar www.richtlijndatabase.nl.

Het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) wordt gebruikt om stoornissen op te sporen die het ontstaan van een zwangerschap in de weg kunnen staan. Het OFO kan plaatsvinden wanneer geen zwangerschap is ontstaan na één jaar onbeschermd seksueel contact. Van de Nederlandse paren bezoekt ongeveer 15% op enig moment een huisarts in verband met subfertiliteit. Uiteindelijk wordt 10% van deze paren doorverwezen naar een specialist.

Anamnese

De anamnese in het OFO levert informatie op die waardevol is voor het verkrijgen van de diagnose, maar geeft ook inzicht in de prognose en is relevant voor het verrichten van eventueel aanvullend onderzoek en het vaststellen van de behandelopties en informatievoorziening. Er wordt onderscheid gemaakt tussen anamnese gericht op het paar (bijvoorbeeld duur subfertiliteit, coitus frequentie), de vrouw (bijvoorbeeld cyclusanamnese, voorgeschiedenis) en de man (bijvoorbeeld andrologische anamnese). Vraag bij het paar ook leefstijlfactoren uit. Bespreek de factoren die gevolg kunnen hebben op de fertiliteit, zodat ondersteuning en hulp kan worden aangeboden waar gewenst. De richtlijn stelt welke items er tenminste in de anamnese uitgevraagd dienen te worden en vat de relevante items uit de anamnese samen in een tabel (zie richtlijn).

Andrologisch onderzoek en herhalen semenanalyse bij normospermie?

Een mannelijke factor speelt bij 30% van de paren met subfertiliteit een rol. De uitkomsten van een semenanalyse kunnen per ejaculaat erg verschillen. Om deze reden wordt bij een afwijkende semenanalyse altijd een tweede analyse geadviseerd om de diagnose te bevestigen of te verwerpen. Een tweede semenanalyse wordt niet geadviseerd als de eerste analyse een normospermie toont. Het herhalen van een semenanalyse zorgt voor extra kosten, tijdsdruk en psychologische belasting van patiënten, terwijl het onduidelijk is of dit de kans op zwangerschap verhoogt.^{1,2} De richtlijn adviseert daarnaast om binnen het OFO geen andrologisch onderzoek te verrichten indien er sprake is van normospermie (en de man geen andrologische klachten heeft).

Lichamelijk onderzoek van de vrouw

Het meten van lengte en gewicht en het berekenen van de BMI is belangrijk, omdat vrouwen met een BMI ≥ 30 of < 19 een grotere kans hebben op het ontwikkelen van cyclusstoornissen (anovulatie). Daarnaast wordt geadviseerd om een inschatting te maken van de secundaire geslachtskenmerken en/of het beharingspatroon, en worden abdomenen, genitalia externa en interna (middels speculum onderzoek, vaginaal toucher en vaginale of abdominale echoscopie) onderzocht. Hiermee wordt informatie verkregen over eventuele aanlegstoornissen van de genitalia, palpabele en/of echografisch zichtbare afwijkingen aan adnexa en uterus, genetische en endocrinologische oorzaken van infertiliteit, afwijkingen passend bij een seksueel overdraagbare aandoening en zichtbare afwijkingen die kunnen wijzen op endometriose.

Schildkliertesten

De richtlijn adviseert terughoudend te zijn met het verrichten van schildklier-

onderzoek (TSH en TPO) bij patiënten met subfertiliteit. Er is geen duidelijke relatie tussen subfertiliteit bij vrouwen en subklinische hypothyreoïdie, noch tussen subfertiliteit en TPO-antistoffen bij een normaal functionerende schildklier.³ Behandeling van deze vrouwen met levothyroxine lijkt geen significante verbetering te bieden in zwangerschapskans of kans op levendgeborene. De kwaliteit van het bewijs is laag, vanwege ernstige imprecisie (het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte, waardoor het betrouwbaarheidsinterval één van de grenzen van klinische relevantie overschrijdt) en inconsistentie in (de uitkomsten van) de studies. In een review uit 2018 van Rao et al. wordt mogelijk wel een vermindering van het aantal miskramen gezien bij vrouwen die behandeld werden met levothyroxine.⁴ Bij de interpretatie van dit review moet echter rekening gehouden worden met ernstige problemen met data rapportage en data-integriteit in één van de geïncludeerde studies. Na uitsluiting van deze studie werd, in de gepoolde analyse, het positieve effect niet langer gevonden.

Tubadiagnostiek

Tubadiagnostiek in laag-risicopatiënten
De HSG heeft in laag-risicopatiënten (geen PID in de anamnese en een negatieve CAT) geen plaats binnen het standaard OFO als het gaat om het diagnosticeren van doorgankelijk tubae. Op basis van de huidige literatuur lijkt tubadiagnostiek in deze patiënten de kans op levend geboren kinderen in vergelijking met géén tubadiagnostiek niet te vergroten.

Twee recente studies (uit 2009 en 2022) laten tegengestelde uitkomsten zien. Een RCT van Lindborg et al. (2009) toont geen significant verschil in de kans op levend geboren kinderen na een HSG versus geen HSG (22,6% (n= 38/168) levend geboren kinderen in de HSG-groep versus 20,5% (n= 34/166) in de controlegroep (Odds ratio (OR) 1,13, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,67

tot 1,91)).⁵ Een kleinere, prospectieve studie van Li et al. (2022) toont wél een significant verschil in het aantal levend geboren kinderen na een HSG versus geen HSG in laag-risicopatiënten (16,7% levend geboren kinderen (n= 10/60) versus 3,3% (n= 2/60) in respectievelijk de HSG-groep en de controlegroep (OR 5,8, 95% BI 1,21 tot 27,73)).⁶ De Nederlandse cohortstudie van Dreyer et al. (2019), laat een vergelijkbaar voordeel zien van HSG als de studie van Li et al.⁷ In deze studie kregen 2.196 vrouwen een HSG en 2.360 niet. In totaal hadden 662 vrouwen een natuurlijke conceptie die leidde tot een doorgaande zwangerschap tijdens de 'geen HSG-periode' (0,29 per persoon/jaar) vergeleken met 301 tijdens de 'HSG-periode' (0,44 per persoon/jaar). De resultaten toonden een significante toename van het aantal doorgaande zwangerschappen (HR 1,48, 95% BI 1,26 tot 1,73) ten gunste van HSG (ongeacht het gebruikte contrastmedium bij de HSG).

Echter, vanwege de studiebeperkingen (risico op bias, het aantal geïncludeerde patiënten en de brede betrouwbaarheidsintervallen (onnauwkeurigheid) is het bewijsniveau verlaagd naar zeer laag. Derhalve kan geconcludeerd worden dat op basis van de cruciale uitkomstmaat, de kans op levend geboren kinderen, het voordeel van tubadiagnostiek in deze patiënten groep niet aange-toond lijkt.

Het risico op complicaties van tubadiagnostiek lijkt op basis van de huidige literatuur klein te zijn. Een retrospectieve analyse van Roest et al. uit 2020 laat zien dat na HSG's uitgevoerd in Nederland (n= 5.165) gedurende één jaar de meest voorkomende complicatie intravasatie zonder enige klinische consequentie was (4,8% na contrast op oliebasis, 1,3% na contrast op waterbasis).⁸

Tubadiagnostiek in hoog-risicopatiënten
De HSG dient wél uitgevoerd te worden in patiënten met een verhoogd risico op tubopathologie (PID in de anamnese en/of een positieve CAT). De richtlijn adviseert te overwegen om een HSG uit te voeren met oliehoudend contrast vanwege een grotere kans op zwangerschap en levendgeborene in vergelijking met waterhoudend contrast.

Wat moet u weten voor de voortgangstoets?

Vraag: Waar of niet waar: een HSG en foam-echo zijn even betrouwbaar in het vaststellen van tubopathologie.

A: Waar of B: Niet waar

Het juiste antwoord is: A.

Samenvatting/aanbevelingen richtlijn

- verricht in het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) geen andrologisch onderzoek indien er sprake is van een normospermie en de man geen andrologische klachten heeft,
- geen tweede semenanalyse indien de eerste analyse een normospermie toont,
- lichamenlijk onderzoek van de vrouw: BMI, secundaire geslachtskenmerken en/of het beharingspatroon, abdomen, genitalia externa en interna,
- niet standaard schildklieronderzoek (TSH en TPO),
- geen Antrale Follikel Count, Anti-Müllerse hormoonbepaling of standaard FSH of inhibinebepaling,
- geen postcoïtum-test,
- geen tubadiagnostiek bij subfertiele vrouwen zonder risicofactoren voor tubopathologie,
- geen hysteroscopie als er geen afwijkingen gezien zijn bij echoscopie.
- Indien er een indicatie bestaat voor HSG, overweeg dan de HSG uit te voeren met oliehoudend contrast vanwege de grotere kans op zwangerschap en levendgeborene in vergelijking met waterhoudend contrast.

Een Cochrane systematic review van Wang et al. uit 2020 en een studie van Zhang et al. uit 2022 laten een positief effect zien van oliehoudend contrast ten opzichte van waterhoudend contrast. Zang et al. laat een kortere *time-to-pregnancy* zien in de groep na HSG met oliehoudend contrast; 41,7 weken versus 46,1 weken, evenals een grotere kans op een doorgaande zwangerschap (positieve hartactie na 12 weken zwangerschap) binnen 6 maanden na HSG (relatief risico (RR) 1,44, 95% BI 1,14 tot 1,80).⁹ Echter, in studies met een langere follow-up, zoals in de secundaire analyses van de H2Oil-studie (follow-up van 3 en 5 jaar) werd geen verschil meer gevonden in het aantal levend geboren kinderen.^{10,11}

Er zijn overigens verschillende theorieën waarom oliehoudend contrast de vruchtbaarheid zou vergroten. De meest gangbare is dat het debris of slijmpropen uit de tubae wegspoelt. Verder zou het de ontvankelijkheid van het endometrium vergroten. Ook wordt gedacht dat het peritoneale macrofagen activiteit vermindert, wat goed zou zijn voor de overleving van spermatozoa.

Foam-echo versus HSG?

Op basis van de beschikbare literatuur wordt geconcludeerd dat bij subfertiele vrouwen een foam-echo even betrouwbaar is als een HSG in het aantonen dan wel uitsluiten van uni- of bilaterale tubopathologie. Wel is er mogelijk een verschil in ervaren pijn van de ingreep, waarbij de foam-echo minder pijnlijk lijkt. Bijwerkingen en de kans op een spontane zwangerschap zijn onvolgende onderzocht om hier een betrouwbare uitspraak over te doen.

Hysteroscopie

De richtlijn adviseert geen hysteroscopie in het oriënterend fertiliteitsonderzoek te verrichten indien er geen afwijkingen gezien zijn bij echoscopie. Ook al worden er meer intracavitare afwijkingen gevonden bij het doen van een hysteroscopie, is niet aangetoond dat het uitvoeren van een hysteroscopie (en behandeling van de eventueel gevonden afwijkingen) een verbetering geeft van de zwangerschapskansen.

Referenties zie pagina 415.



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

Vergelijking uitkomsten fertiliteitsparende behandeling met (radicale) hysterectomie bij patiënten met cervixcarcinoom

Jonge vrouwen met een vroeg stadium cervixcarcinoom kunnen in veel gevallen kiezen voor een fertiliteitsparende behandeling (FSS). De veiligheid van dergelijke behandelingen hangt af van tumorgrootte, histologisch type en patiëntkenmerken en is voornamelijk gebaseerd op retrospectieve, vaak kleine studies.

In ons onderzoek hebben we vrouwen van 18 tot 45 jaar onderzocht die tussen 2000 en 2022 in Nederland behandeld zijn voor een FIGO 2018 IA1 - IB2 cervixcarcinoom.¹ In de FSS-groep werden vrouwen behandeld met een large loop excision of the transformationzone (LLETZ), conisatie of (radicale) trachelectomie, gecombineerd met een pelviene klierdissectie en/of sentinel node procedure. In de hysterectomiegroep ondergingen patiënten een simpele of radicale hysterectomie gecombineerd met pelviene klierdissectie en/of sentinel node procedure. Patiënten werden 1:2 gematched op basis van preoperatief FIGO 2018 stadium, histologie en aanwezigheid van lymfvatinvasie. Data werd verkregen van de Nederlandse Kankerregistratie en aangevuld met data uit pathologieverslagen van Palga.

In totaal werden 1.446 patiënten geïnccludeerd: 482 in de FSS-groep en 964 in de hysterectomiegroep. 26,8% van de patiënten had FIGO 2018 stadium IA1, 30,7% IA2, 27% IB1, 13,7% IB2 en bij 1,8% was het stadium onbekend. De mediane follow-up bedroeg 8,9 jaar (IQR, 4,4-13,7). In de FSS-groep kregen 33 patiënten (6,8%) postoperatief chemoradiatie of een hysterectomie vanwege een hoger stadium of tumorcellen in de snijvlakken. In de hysterectomiegroep betrof dit 83 patiënten (9,1%). In totaal ontwikkelde 69 patiënten (4,8%) een recidief, 7,1% in de FSS-groep en 3,6% in de hysterectomie-groep (HR 2,21, 95% CI 1,38-3,56). De 5-jaars ziektevrije overleving was 92% in de FSS-groep en 96,4% in

de hysterectomiegroep. In de FSS-groep overleden 20 patiënten (4,2%) tijdens de follow up, vergeleken met 47 patiënten (4,9%) in de hysterectomiegroep (HR 1,06, (95% CI 0.62-1.80)). De 5-jaars overall survival was 96,6% in de FSS-groep en 97,4% in de hysterectomiegroep.

Onze studie toont geen verschil in mortaliteit tussen patiënten die fertiliteitsparend worden behandeld en patiënten die een (radicale) hysterectomie ondergaan, ondanks een hoger risico op recidief in de fertiliteitsparende behandelde patiëntengroep. Wij adviseren dan ook om deze optie te bespreken met alle vrouwen die hiervoor in aanmerking komen. Gezien het lage aantal patiënten met een FIGO stadium IB2 in ons cohort is verder onderzoek naar de veiligheid van FSS voor deze specifieke subgroep gewenst.

Janneke Wolswinkel en Petra Zusterzeel

Referentie

1. J.T. Wolswinkel, P.L.M. Zusterzeel, A.Smits, A.G. Siebers, H.H.B. Wenzel et al. Survival After Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Cervical Cancer Compared With Nonsparing Surgery: A Nationwide Comparative Study. *JCO Oncol Pract* 2025.

Big brother AI

An apple a day houdt niet alleen de cardioloog away. Ook veel van onze PCOS-, diabetes gravidarum-, overgangs- en endometriumcarcinoompatiënten zouden profiteren van gewichtsreductie en optimaliseren van de leefstijl. Er zijn alleen weinig interventies voor patiënten zo lastig als leefstijlverbetering. Programma's met persoonlijke begeleiding zijn bewezen effectief, maar arbeidsintensief, lastig in te plannen in een werkweek en niet overall beschikbaar. Artificial Intelligence (AI) zou hierbij kunnen ondersteunen, maar de vraag is of dit net zo effectief is als persoonlijke aandacht en begeleiding.

Deze vraag is gerandomiseerd uitgezocht in een Amerikaans diabetes preventie programma.² Er werden bijna 370 mensen, met een mediane leeftijd van 58 jaar en een BMI van 32, gerandomiseerd naar een leefstijl-interven-

tieprogramma van een jaar met een leefstijlcoach, of met een AI-ondersteund programma. In deze laatste groep kregen participanten een app die via hun smartphone of smartwatch gepersonaliseerde adviezen gaf en push-berichten stuurde (figuur 1). Hun fysieke activiteit werd met deze app elke maand gedurende een week continu gemonitord en aangevuld met informatie over de intake en het gewicht. De informatie en push-berichten werden gepersonaliseerd met behulp van een *reinforcement learning algorithm*, een systeem waarbij de AI-agent door interactie met de omgeving zijn informatie verbetert. Zo kon er locatie- en doelspecifieke informatie worden gegeven aan de participanten en werden er spelelementen toegevoegd om te motiveren.

De drempel om met het programma te beginnen, bleek lager voor het AI-cohort (93%) dan voor het cohort met de leefstijlcoach (83%). Verder kregen mensen niet snel genoeg van deze goedbedoelende Big Brother: 74% volbracht het hele programma, tegenover maar 56% van de deelnemers aan het programma met de leefstijlcoach. Uiteindelijk behaalde net zo veel deelnemers het gecombineerde einddoel van gewichtsvermindering, voldoende lichaamsbeweging en HbA1c-reductie (31,7% AI-groep versus 31,9% in coachgroep).

In tegenstelling tot persoonlijke begeleidingsprogramma's zijn AI-programma's altijd en overall beschikbaar en worden ze niet beperkt door perso-

Box. Example Personalized Push Notifications in the Artificial Intelligence-Led Diabetes Prevention Program

Physical Activity

"Hey Sam—your gym is nearby, and it's been a few days. 30 minutes is all it takes to boost your energy and progress. Ready to jump back in?"

"Hi Rita—rainy days make it tough, but 10 minutes of movement still counts. You have a short break between meetings now—let's try some indoor stretching!"

Nutrition

"Headed to your usual lunch spot, Sam? Try choosing a meal with protein + fiber to help stay full longer—like grilled chicken with veggies. Want a few quick ideas?"

"Looks like you're at the grocery store, Rita! Want a quick list of high-fiber snacks or smart swaps to stay on track this week?"

Weight Tracking

"It's been a while since your last weigh-in, Sam. It looks like you're working from home today—how about stepping on the scale to restart your streak?"

"You've made great food choices this week, Rita. A quick weigh-in today can help reinforce the momentum. Every step counts."

neelstekorten. Nu een AI-programma ook nog eens net zo effectief blijkt, hoeven we mogelijk in de nabije toekomst alleen nog de intrinsieke motivatie van patiënten aan te wakkeren, waarna een AI-gestuurd programma de begeleiding direct en effectief oppakt.

FV

Referenties pagina 413

- Boeri L, Pozzi E, Capogrosso P, Fallara G, Beladelli F, Candela L, Schifano N, Corsini C, Cazzaniga W, Cignoli D, Ventimiglia E, Pontillo M, Alfano M, Montorsi F, Salonia A. Infertile men with semen parameters above WHO reference limits at first assessment may deserve a second semen analysis: Challenging the guidelines in the real-life scenario. *PLoS One*. 2023 Jan 19;18(1):e0280519. doi: 10.1371/journal.pone.0280519.
- Blickenstorfer, K., Voelkle, M., Xie, M., Fröhlich, A., Imthurn, B., & Leeners, B. (2019). Are WHO recommendations to perform 2 consecutive semen analyses for reliable diagnosis of male infertility still valid? *The Journal of urology*, 201(4), 783-791.
- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007 May;23(5):279-83
- Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levotroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Sep 24;16(1):92.
- Lindborg L, Thorburn J, Bergh C, Strandell A. Influence of HyCoSy on spontaneous pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2009 May;24(5):1075-9. doi: 10.1093/humrep/den485. Epub 2009 Jan 21.
- Li R, Qiu X, Chen XF, He M, Wang W, Qiao J, He J, Shi Q. Effects of hysterosalpingo-contrast sonography examination on endometrial receptivity among women with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Sep;306(3):893-900.
- Dreyer K, van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans M, van der Veen F, Hompes P, Mol B, van Geloven N. The therapeutic effect of hysterosalpingography in couples with unexplained subfertility: a post-hoc analysis of a prospective multi-centre cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2019 Feb;38(2):233-239
- Roest I, van Welie N, Mijatovic V, Dreyer K, Bongers M, Koks C, Mol BW. Complications after hysterosalpingography with oil- or water-based contrast: results of a nationwide survey. *Hum Reprod Open*. 2020 Jan 15;2020(1):hoz045.
- Zhang J, Lan W, Wang Y, Chen K, Zhang G, Yang W, Chen H, Xu W, Ma J, Qin W, Zhang Y, Wang W, Wang H, Dong Z, Wang Y, Chen Y, Gang N, Tang Y. Ethiodized poppyseed oil-based contrast medium is superior to water-based contrast medium during hysterosalpingography regarding image quality improvement and fertility enhancement: A multicentric, randomized and controlled trial. *EclinicalMedicine*. 2022 Apr 5;46:101363.
- van Welie N, Rosielle K, Dreyer K, van Rijswijk J, Lambalk CB, van Geloven N, Mijatovic V, Mol BWJ, van Eekelen R; H2Oil Study Group. How long does the fertility-enhancing effect of hysterosalpingography with oil-based contrast last? *Reprod Biomed Online*. 2020 Dec;41(6):1038-1044.
- van Rijswijk J, van Welie N, Dreyer K, Pham CT, Verhoeve HR, Hoek A, de Bruin JP, Nap AW, van Hooff MHA, Goddijn M, Hooker AB, Bourdrez P, van Dongen AJCM, van Rooij IAJ, van Rijnsaardt-Lukassen HGM, van Golde RJT, van Heteren CF, Pelinck MJ, Duijn AEJ, Kaplan M, Lambalk CB, Mijatovic V, Mol BWJ. Tubal flushing with oil-based or water-based contrast at hysterosalpingography for infertility: long-term reproductive outcomes of a randomized trial. *Fertil Steril*. 2020 Jul;114(1):155-162.

