

ntog

2023

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met onder andere:

Themakatern Vroeggeboorte // Miskraamcurettages: van duur naar duurzaam // Een kinderbeschermingsmaatregel rond de geboorte: dilemma's en samenwerking // De rol van e-health in endometriosezorg



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

PostNL - Port betaald

Retouradres Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen

Colofon

REDACTIE

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

LEDEN DEELREDACTIES

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

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

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

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

Standaard € 220,-. Studenten € 96,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 96,00. Buitenland € 320,-. Studenten buitenland € 160,-.
Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31 december.
Aanmelden en opzeggen van abonnementen en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

Brickx, Kranenburgweg 144, 2583 ER Den Haag
070 3228437 | www.brickx.nl
dhr. E.J. Velema | 06 4629 1428 | eelcojan@brickx.nl

OPPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd 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

UNBORNOx9, Future Baby Production (2021-2022), fotografie Quentin Chevrier

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Uw partner in gynaecologie*
Gedeon Richter | *Advertorial Relugolix combinatietherapie*
Gedeon Richter | *Lenzetto*
Besins Healthcare | *Oestrogel*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 326 **Een likje groene verf**
dr. Annemijn Aarts

Bestuur NVOG

- 327 **NVOG Consortium 3.0 - Blijvende inzet voor kwaliteitsverbetering**
prof. dr. Christianne de Groot

Kort Nieuws

- 328 **NVOG ondersteunt belang van toegankelijke en stigma-vrije abortuszorg | Wettelijke aanpassing nodig voor definitie van 'embryo' | Update standpunt 'Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed' | Overleg over nieuwe Arbeidsvoorwaardenregeling Medisch Specialisten | O wee | NTOG Kunstsalon | Gynfeud 24**

Ingezonden

- 330 **Reinigen van pessaria: duurzaam én kosteneffectief**
dr. W.M. Klerkx, H. Leeuw, drs. E.C.J. Verheijen

Opinie

- 331 **Het integraal zorgakkoord en de verloskunde**
prof. dr. R.L.M. Bekkers

Ingezonden

- 332 **De rol van e-health in endometriosezorg**
dr. R.A. de Leeuw, prof.dr. J.A.F. Huirne, prof.dr. V. Mijatovic

Gynae Goes Green

- 334 **Hoe duurzaam is jouw afdeling en ziekenhuis?**
dr. H.S.van Meurs, dr. N.S Weiss, dr. A. Timmermans, dr. W.J.K. Hehenkamp

- 335 **Is het B1?**

Koepel Opleiding

- 336 **De verandering zit in onszelf!**
dr. T.E.C. Kieffer, drs. M.H.T Nijenhuis

Concreto

- 338 **Gynae Goes green, Vago vows Vega**
drs. Koen de Geus, drs. Joost Nieuwstad, dr. Manon Gijtenbeek

Themakatern Vroeggeboorte

- 340 **Trends in vroeggeboorte in Nederland tussen 2010 en 2021**
341 **Vaginale flora en vroeggeboorte: the good guys and the bad guys**
343 **'Wat je niet weet, zie je niet'**
345 **Aspirine & de preventie van (spontane) vroeggeboorte**
347 **De abdominale cerclage: voor wie, wanneer en waar?**
349 **Prenatale counseling bij dreigende extreme vroeggeboorte**
351 **Ontwikkeling van de kunstbaarmoeder**
353 **I-SPY International Spontaneous Preterm birth Young Investigators**
355 **Lopende studies met het thema vroeggeboorte**

Oorspronkelijke artikelen

- 356 **Miskraamcurettagen: van duur naar duurzaam**
drs. A.T. Schierbeek, drs. B. van der Sluis, dr. I. Krabbendam
360 **Een kindbeschermsmaatregel rond de geboorte: dilemma's en samenwerking**
dr. S.M.P.J. Jans, drs. R. M. Vink, dr. A.H. Teeuw, prof. dr. A. de Jonge

Column

- 364 **Een traumatische bevalling? Voor wie?**
Ghislaïne Dekeunink

Hora Est

- 365 **Aspirin for the prevention of spontaneous preterm birth**
Anadejda J.E.M.C. Landman

UNO

- 366 **VIN, vHSIL en vulvacarcinoom: lopende en toekomstige studies**
dr. N.E. Simons, drs. M.A. Lugthart

OB GYN

- 370 **Ruggenprik en het risico op interventies durante partu | Is progesteron een belangrijke oorzaak van borstkanker? | Sacrospinale fixatie of Manchester bij uterusprolaps? | Schadelijke effecten antenatale corticosteroiden**
dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*

- 372 **Antwoorden Gynfeud 24**

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. De NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme

Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.



Een likje groene verf

dr. Annemijn Aarts *hoofdredacteur*

Voor u ligt - wat mij betreft, maar ik ben natuurlijk niet onbevooroordeeld - weer een prachtig nummer van het NTOG. De cover heeft ongetwijfeld uw aandacht getrokken. Precies de bedoeling van Daphne Voormolen die al bijna twee jaar met veel zorg de covers voor het NTOG verzorgd. En ook deze keer sluit het kunstwerk naadloos aan op het themakatern Vroeggeboorte in deze editie.

De afbeelding is op het eerste gezicht een futuristisch plaatje: een klein vredig mensje in die bol die - contrasterend - bediend lijkt te worden door een robotarm. Maar zoals u in het themakatern kunt lezen, lijkt een kunstbaarmoeder niet eens zo ver weg. Dit soort technologische vooruitgang is spannend en indrukwekkend als dit werkelijkheid wordt. Maar het roept bij mij ook de vraag op: Hoe maakbaar is onze wereld? En hoe wenselijk is dat? In haar rubriek Kunstsalon nodigt Daphne u uit hierop te reflecteren.

Het themakatern Vroeggeboorte is ontstaan naar aanleiding van de organisatie van het European Spontaneous Preterm Birth Congres in Nederland afgelopen september. In samenwerking met de NTOG-redactie is het een gevarieerde verzameling van artikelen geworden, alle van Nederlandse bodem. En dat is toch wel iets om trots op te zijn, vind ik dan weer.

In dit nummer vindt u ook weer tal van artikelen gerelateerd aan het onderwerp duurzaamheid. En dat is niet toevallig. Wij krijgen zeer regelmatig bijdragen rondom dit onderwerp ingestuurd. Een goede graadmeter voor wat ons NVOG-leden bezighoudt met de inmiddels bekende frasen: Gynae Goes Green en VAGO vovs Vega. De alliteraties doen waar ze voor bedoeld zijn: woorden met klanken die blijven hangen. En niet onverdienstelijk. De Gynae Goes Green-enquête

uitgezet onder haar duurzaamheidsambassadeurs laat een vooruitgang zien op onze gynaecologie-afdelingen. Groene initiatieven kunnen klein en simpel zijn, zoals het uitdoen van de lampen in de overdrachtsruimte. Maar behalve groen kunnen initiatieven ook nog eens kosteneffectief zijn: Klerkx en collega's laten zien dat het mes aan twee kanten snijdt als je pessaria gaat hergebruiken.

Het is u wellicht bekend dat ook de NTOG-redactie in samenwerking met GAW ontwerp en communicatie (onze uitgever), afgevaardigden van Gynae Goes Green en het NVOG-bestuur hard bezig is om ons blad per 2024 te verduurzamen. Ik kan u zeggen dat er voor mij als hoofdredacteur een wereld opengaat: tal van soorten papier passeren de revue, discussies over wel of geen nietjes of stickertje worden gevoerd, en onderzoekwerk naar de daadwerkelijke duurzaamheid van datacenters (waar digitale tijdschriften op draaien). Ook leerde ik dit jaar de term *greenwashing*. Als je je er echt in verdiept, blijkt dat er bedrijven zijn die zich groen voordoen maar niet meer dan een 'likje verf' aanbrenge. Wij gaan als NTOG uiteraard voor meer.

In het volgende en tevens laatste nummer van 2023 delen we onze bevindingen en beslissingen over verduurzaming van ons magazine. Via de NVOG-nieuwsbrief ontvangt u als lezer en belangrijkste stakeholder binnenkort nog twee laatste vragen: 'Leest u het blad liever digitaal of op papier?' En: 'Zou u bereid zijn 5 euro extra abonnementskosten te betalen voor een duurzamer blad?' We horen graag van u. Dan beloven wij dat wij ons best doen u als lezer tegemoet te komen en meer te bereiken dan alleen een 'likje verf'.

NVOG Consortium 3.0 – Blijvende inzet voor kwaliteitsverbetering

prof. dr. Christianne de Groot

Het NVOG Consortium is al vele jaren een succesvol samenwerkingsverband van NVOG-leden, gericht op het wetenschappelijk onderbouwen van gynaecologische zorg in Nederland. Als wetenschappelijke vereniging blijven we toegewijd aan deze kerntaak. We blijven streven naar het identificeren van kennishiaten, het opzetten van studies en het verbeteren van de gynaecologische zorg. Het Trialbureau Zorgevaluatie Nederland, beter bekend als 'het Trialbureau' biedt ondersteuning bij het uitvoeren van deze studies.

Helaas werden we dit jaar geconfronteerd met noodzakelijke veranderingen binnen het Trialbureau. Daardoor zal de ondersteuning die zij bieden in de komende periode afgebouwd worden. Dit komt door fluctuaties in het aantal gehonoreerde studies, uitloop van studies ten opzichte van de planning en de inzet van het Trialbureau bij nationale doelen en zorgevaluatie-programma's. Voor ons betekent deze afbouw een 'herstart'.

Om een succesvolle doorstart te realiseren en te bepalen welke stappen we als NVOG (zowel gynaecologen, Principal Investigators, onderzoekers als onze patiënten) moeten nemen om de ondersteuning van zorgevaluatiestudies te kunnen blijven uitvoeren om de gynaecologische zorg te blijven verbeteren via wetenschappelijke onderbouwing, hebben we advies ingewonnen bij zorgadviesbureau Helder. Die heeft met velen van jullie gesproken om waardevolle inzichten te verkrijgen over hoe de NVOG haar missie kan voortzetten.

Laten we even teruggaan in de tijd. Het Trialbureau ontstond na goedkeuring van de eerste studie in 2004, onder leiding van Ben Willem Mol, met aanvankelijke ondersteuning van een secretaresse. Later groeide dit uit tot een

bureau met 12 fte medewerkers, waaronder methodologen, monitors en databaseontwikkelaars. De kosten werden deels gedekt door individuele bijdragen van de studies, maar dit was en is onvoldoende om het Trialbureau in stand te houden. De financiering is jaarlijks afhankelijk van de goedkeuring van nieuwe studies (waardoor het kwetsbaar en onzeker is). En de vele uitlopende studies leiden tot meer kosten (bijvoorbeeld voor monitoring) zonder dat er bijbehorende inkomsten zijn. In de afgelopen jaren was financiering van nationale programma's nodig om de kosten van het Trialbureau te dekken. Dit is geen duurzame situatie.

Wat betekent de verandering voor jou en de NVOG? In de toekomst betekent dit dat we als NVOG wel ondersteuning blijven bieden voor het netwerk van researchmedewerkers, opleidingen en bijeenkomsten. Ook gaan we door met de kwaliteitscirkel, van het identificeren van kennishiaten tot implementatie. We staan klaar om vragen van onderzoekers en Principal Investigators te beantwoorden en zullen ondersteunen in communicatie. Dit is nieuw, want dit waren taken die voorheen werden uitgevoerd door het Trialbureau. Deze hiervoor genoemde specifieke taken gericht op het NVOG Consortium zullen geleidelijk worden overgedragen aan het NVOG-bureau.

Met het stoppen van het Trialbureau zal ondersteuning van zorgevaluatiestudies vanaf de volgende subsidierondes (vanaf 2024) niet langer door het Trialbureau worden geboden. Dit betekent dat projectgroepen vanuit hun eigen verrichtingscentrum de uitvoering moeten organiseren, inclusief de bouw van de database, epidemiologie, monitoring, Data Safety Monitoring Board, enzovoort. De ondersteuning voor lopende zorgevaluaties blijft uiteraard doorgaan zoals afgesproken.

Het Trialbureau Zorgevaluatie Neder-



Barbara van Veen (Trialbureau) in gesprek met research-medewerkers en Christianne de Groot

land zal betrokken blijven bij de uitvoering van nationale ontwikkelingen op het gebied van zorgevaluatie, zoals de ontwikkeling en implementatie van de veldnorm zorgevaluatie binnen het Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG)-programma. De kennis en expertise van het Trialbureau zullen worden ingezet om de uitvoering van zorgevaluatie in de hele medisch specialistische zorg in Nederland te verbeteren en versnellen. Als NVOG plukken we hier natuurlijk ook de vruchten van.

We zijn zeer erkentelijk voor de jarenlange intensieve samenwerking met het Trialbureau. Zonder hen zouden we niet het voorbeeld zijn geworden voor andere wetenschappelijke verenigingen. Maar zoals gezegd, gaan we nu in volle vaart door met het NVOG Consortium 3.0 om de beste kwaliteit van zorg te blijven bieden aan onze patiënten! We blijven een hecht netwerk waarin we zorgevaluaties zullen blijven ondersteunen, weliswaar in een andere vorm.

Vragen?

Graag nodigen we je uit voor de Zoombijeenkomst van 6 november om 19.00 uur. Aanmelden kan via wetenschap@nvog.nl en de ALV op 23 november tijdens het Gynaecongres om je vragen te stellen en samen verder te gaan om de beste kwaliteit van zorg te blijven bieden aan onze patiënten door wetenschappelijk onderzoek.

NVOG ondersteunt belang van toegankelijke en stigma-vrije abortuszorg

De NVOG heeft haar steun uitgesproken voor het Abortus Manifest van de Vrije Keuze Coalitie dat op 28 september 2023, tijdens International Safe Abortion Day, gepresenteerd werd in Den Haag.

Het Abortus Manifest pleit voor het beschermen en verbeteren van de abortuszorg in Nederland en benadrukt het recht op individuele keuze over voortplanting, pleitend voor de verwijdering van abortus uit het Wetboek van Strafrecht, waarbij het betoogt dat abortus normale zorg is en geen misdrijf is.

Het NVOG-bestuur heeft het manifest ondertekend vanwege de ongewenste effecten van de huidige abortuswet op zowel degenen die een abortus ondergaan als de zorgverleners. Dit standpunt sluit aan bij de visie van de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) en de World Health Organization (WHO).

De visie van de NVOG is gericht op het waarborgen van kwalitatieve en veilige zorg voor vrouwen, met respect voor hun zelfbeschikkingsrecht. Het verwijderen van abortus uit het Wetboek van Strafrecht kan bijdragen aan het bereiken van deze doelstelling.

Zie www.nvog.nl voor een nadere toelichting.

Wettelijke aanpassing nodig voor definitie van 'embryo'

De definitie van 'embryo' moet wettelijk worden aangepast, omdat er inmiddels meer mogelijkheden zijn om wetenschappelijk onderzoek te doen met embryo's. Dit blijkt uit het conceptwetswijzigingsvoorstel dat ter consultatie is gepubliceerd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Na de wetswijziging is de definitie van een embryo niet langer een 'cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens'. Gezien de wetenschappelijke mogelijkheden op dit moment (en in de toekomst) kan 'het vermogen om uit te groeien tot een mens' niet langer het criterium zijn om te bepalen wat een

embryo is en wat niet, zo staat in de uitgebreide Memorie van Toelichting bij het conceptwetswijzigingsvoorstel.

Met de wetswijziging zullen er ook aanpassingen plaatsvinden op het gebied van onderzoek met en behandeling van foetussen. Met de wetswijziging wordt de Embryowet ook voorzien van genderneutraal taalgebruik. 'Vrouw' wordt bijvoorbeeld vervangen door 'degene die beoogt zwanger te worden', 'zwangere vrouw' door 'zwangere persoon' en 'haar belangen' door 'diens belangen'. Ook wordt onder meer 'hij' vervangen door 'diegene' en 'met zijn geslachtscellen tot stand gebrachte embryo's' door 'met de geslachtscellen tot stand gebrachte embryo's'.

medischcontact.nl

Update standpunt 'Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed'

Het standpunt *Vaccinatie tegen COVID-19 rondom kinderwens, zwangerschap en kraambed* is herzien. De meest actuele versie van het standpunt is daarmee de versie van 13 oktober 2023: *Vaccinatie tegen COVID-19 rondom kinderwens, zwangerschap en kraambed (13-10-2023)*. De aanpassingen die zijn doorgevoerd, betreffen met name het moment van de vaccinatie tijdens de zwangerschap. De (booster)vaccinatie kan ongeacht de termijn van de zwangerschap worden toegediend maar

wordt bij voorkeur vroeg in de zwangerschap, mid-tweede trimester, toegevend om zo optimaal mogelijk effect te hebben tijdens de zwangerschap.

NVOG.nl

Overleg over nieuwe Arbeidsvoorwaardenregeling Medisch Specialisten

De Landelijke vereniging van artsen in dienstverband (LAD), de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) bespreken de nieuwe afspraken in de Arbeidsvoorwaardenregeling Medisch Specialisten (AMS) 2023. In de nieuwe AMS worden afspraken gemaakt over de doorvertaling van de afspraken uit de cao Ziekenhuizen 2023-2025. Ook wordt gekeken hoe de bestaande afspraken over gezond en veilig werken kunnen worden verbeterd.

Eerder dit jaar kwam de nieuwe Cao Ziekenhuizen tot stand, waarin onder andere een salarisverhoging werd afgesproken. Ook werden afspraken gemaakt over de reiskostenvergoeding, inroostering van aiossen, bereikbaarheidsdiensten en het generatiebeleid. Vaste regel bij de totstandkoming van een nieuwe Cao Ziekenhuizen is dat de AMS-partijen kijken hoe de financiële ruimte uit de nieuwe cao wordt doorvertaald in de AMS. Wordt vervolgd.

FMS

Owee

XY

'Geen enkele vraag is dom, behalve de vraag die je niet stelt', zeg ik tegen mijn nieuwe coassistent, die aanvankelijk ietwat verlegen overkomt.

Gaandeweg wordt zij steeds enthousiaster, al twee kinderen aangepakt, rode bloesjes op haar wangen. De drempel om vragen te stellen wordt kleiner.

Het gespreksonderwerp tijdens de koffiepauze behelst 'bijzondere namen'.

En dan komt haar vraag: 'Goh, ik zag net op het bord van verloskamer 12 staan, dat het kind XY heet. Hoe zou je dat nou uitspreken?'

Noortje van den Boogaard gynaecoloog, Flevoziekenhuis

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

NTOG Kunstsalon

Wetenschappers en kunstenaars delen een fascinatie voor de mens en alles wat raakt aan zijn welzijn. Ze proberen beide iets van de essentie van de mens te vatten op een vernieuwende manier. Wetenschap heeft een heel exact karakter en is gebonden aan wetten der natuur en regelgeving. De kunsten zijn veel vrijer, er is meer ruimte voor verbeelding, interpretatie en betekenisgeving. Kunst op het grensvlak van biotechnologische wetenschap, *bio-art*, draait om die gedeelde fascinatie gecombineerd met artistieke vrijheid om voorbij de grenzen van de wetenschap te gaan. Dat levert een geweldige spanning op!



We zien hier de kunstininstallatie *UNBORNOx9* van Future Baby Production, geïnitieerd door kunstenaars Shu Lea Cheang en Ewen Chardonnet. De installatie verbeeldt een situatie van ectogenese, de ontwikkeling van een foetus in een kunstmatige baarmoeder, ook wel Artificial womb technology (AWT) of Extracorporeal Gestation (ExCG) genoemd. Wij dokters lezen erover in wetenschappelijke tijdschriften en weten dat de ontwikkelingen snel gaan, het is allang geen sciencefiction meer. Maar het medisch jargon schept afstand en de abstracte schematische weergave in artikelen zorgen voor een 'medical/scientific gaze'. Een ethische discussie over deze technieken is daarmee verwijderd van patiëntencontext. Kunstenaars kunnen technologie uit het laboratorium naar het publieke domein trekken. Kunst kan onbepaald verbeelden, vormgeven, overdrijven en op die manier een publieke dialoog op gang brengen. De aanblik van het ongeboren kind in een plastic container met aan- en afvoerdraden doet iets met je. Wat betekent het als we ons meest intieme, natuurlijke proces, namelijk voortplanting uit handen geven aan technologie? Wat doet het met de verbinding tussen moeder en kind, en tussen mensen onderling? Waar ligt de grens van toepasbaarheid? Medische toepassing zoals bij vroeggeboorte, foetale therapie of bij fysieke onmogelijkheid tot biologisch ouderschap zijn misschien redelijk snel te accepteren. Maar wat als het gaat om het oplossen van reproductieve ongelijkheid (en de sociale ongelijkheid die daaruit volgt). Als vrouwen AWT verkiezen boven een fysieke zwangerschap? Komen er dan menselijke broederijen? Bio-kunstwerken als *UNBORNOx9* maken wetenschappelijke ontwikkelingen bekend bij een groter publiek en laten hen nadenken over de essentie ervan. Hoe verhouden deze ontwikkelingen zicht tot culturele, ethische en emotionele waarden? De maatschappelijke beleving wordt aangewakkerd, zodat we met zijn allen de ethische kanten kunnen overwegen van in dit geval cyborg ouderschap. Op die manier kan kunst de wingman zijn van wetenschap. Picasso zei het heel mooi: 'Kunst is de leugen die ons de waarheid laat zien'.

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

Gynfeud 24



Vraag 1. Wat betekent refoetalisatie?

- een bekend ontgroeningsritueel in het Gronings studenten-corps Vindicat
- terugkeer van de foetale circulatietoestand, doordat de ductus Botalli weer opengaat
- een psychiatrisch ziektebeeld dat door Freud is beschreven
- het herhaaldelijk aannemen van de foetushouding in geval van stress

Vraag 2. De eileider is per operatiem verwijderd. Wat is de juist wetenschappelijke term hiervoor?

- salpingectomie
- tuba extirpatie
- tubectomie
- salpinxresectie

De goede antwoorden zijn te vinden op pagina 372.
dr. J. Lind

Reinigen van pessaria: duurzaam én kosteneffectief

dr. W.M. Klerkx urogynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis

H. Leeuw deskundige steriele medische hulpmiddelen, St. Antonius Ziekenhuis

drs. E.C.J. Verheijen gynaecoloog, Saxenburgh Medisch Centrum

Terwijl een jaar of tien geleden niet-passende prolaps pessaria opnieuw werden gesteriliseerd en hergebruikt, blijkt sinds 2021 dit duurzame gebruik in meer dan 80 procent van de ziekenhuizen niet meer actueel.¹ 'Het mag niet meer', aldus vele Centrale Sterilisatie Afdelingen (CSA's): een verstrengde Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen en Instructions For Use (IFU's) die niet aansluiten bij de werkwijzen in de Nederlandse CSA's zijn hier debet aan. En 'de IFU is leidend!' Daarbij leeft het idee dat bij reiniging en hergebruik een pessarium als een implantaat moet worden beschouwd. Ook helpt het niet dat de fabrikant Single Patient Use op de IFU van de definitieve pessaria heeft geprint.²

Maar er blijken toch mogelijkheden: pas pessaria mogen volgens de IFU wel gesteriliseerd worden. Behoudens een inwendige metalen draad voor de stevigheid is een definitief pessarium van hetzelfde materiaal als een pasmodel pessarium. Deze draad vormt geen contra-indicatie voor sterilisatie. De IFU van pas pessaria kunnen dus ook gebruikt worden voor de "definitieve" pessaria, andersom mag een definitief pessarium gebruikt worden als pas pessarium. De IFU van pas pessaria beschrijven het vereiste sterilisatieproces voor hergebruik. De IFU van de definitieve pessaria hebben deze beschrijving niet, maar stellen alleen Single Patient Use. Daarnaast staat op de IFU van sommige merken ringen: het pessarium kan gereinigd worden met (slechts) reiniging en high level desinfectie. Goed overleg tussen gynaecologen en deskundigen steriele medische hulpmiddelen (DSMH) en infectiepreventie (HL) is nodig.

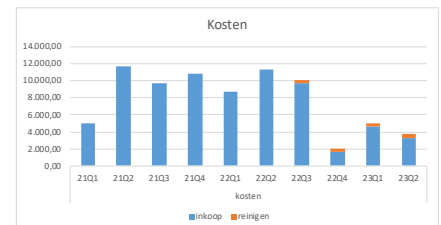
Dialogoog

In het St. Antoniusziekenhuis heeft zo'n dialogoog plaatsgevonden. Pessaria worden gedragen in de niet-steriele vagina, dus is het geen implantaat en hoeft het niet als zodanig te worden beschouwd. Na overleg werd besloten kortdurend geplaatste (pas- én 'definitieve') pessaria aan te bieden aan de CSA voor reiniging, (high level) desinfectie en sterilisatie. Onder kortdurend gebruik wordt een polibezoek verstaan. Zowel de CSA als de doktersassistenten op de poli controleren de pessaria op defecten, verkleuringen en dergelijke vóór ze in de 'ringenkar' voor hergebruik belanden. Dit initiatief is in juni 2022 gestart.

Naast het duurzaamheidsaspect is ook het kostenplaatje van hergebruik versus weggooien van pessaria interessant. De kosten zijn berekend door de bestellingen van pessaria per kwartaal op te tellen. Vanaf het derde kwartaal zijn de kosten van reiniging doorberekend. In een sterilisatiekorf (€ 40 ex. BTW) gaan 25 pessaria, dit resulteert in € 1,60 per pessarium. Geschat wordt dat er ongeveer twintig pessaria per week terugkomen van de CSA, dus dat er € 416 per kwartaal aan reinigingskosten gemaakt worden. Het eerste effect van een daling in kosten wordt in het vierde kwartaal gezien. Mogelijk heeft het implementeren van dit gebruik meer tijd gekost dan gedacht, maar nu zien we een robuuste daling dat na drie kwartalen een besparing van € 18065,63 heeft opgeleverd (figuur 1). Extrapolerend zal het een besparing van bijna € 25.000 per jaar zijn!

Besparingen

In totaal zijn er in drie kwartalen bijna 500 ringen minder besteld, namelijk 471. Het is goed mogelijk dat andere factoren de daling deels kunnen verklaren, bijvoorbeeld doordat leveringen van



Figuur 1. Gemiddelde inkoopkosten per kwartaal vóór 1 juli 2022: € 9561,24. Gemiddelde inkoopkosten per kwartaal na 1 oktober 2022: € 3.539,37. De besparing van de afgelopen drie kwartalen is (€ 9561,24 - € 3539,37) € 6021,88 = € 18065,63.

Medical Dynamics vertraagd zijn wegens een grondstoffekort. Dit initiatief heeft er zeker voor gezorgd dat we niet misgrijpen in de ringenkar; voor patiënt en arts een zeer prettig bijkomend voordeel. Overigens gaat Medical Dynamics de IFU's aanpassen, waarbij zij stellen dat ook de definitieve pessaria gesteriliseerd óf gedesinfecteerd kunnen worden en het sterilisatie- en desinfectieproces beschreven wordt. Echter, nu de reiniging, de desinfectie en het sterilisatieproces niet volgens de EU/NL-normen staat beschreven vanuit de IFU van de Amerikaanse fabrikant Milex, kan het voor de relatief kleine Nederlandse markt nog jaren duren voor de IFU definitief is aangepast. De steriele verpakking zou zonder bezwaar achterwege gelaten kunnen worden. Als het nog niet mogelijk is in jullie ziekenhuis pessaria te hergebruiken, zou dit voorbeeld meegenomen kunnen worden in een volgend overleg met de CSA. En ook het management zal vast geïnteresseerd zijn!

Referenties

1. Massop-Helmink, Verheijen, Presentatie enquête 'Hergebruik Pessaria' tijdens Duurzaamheidsdag NVOG-congres, nov 2021.
2. Verheijen, 'Hergebruik pessaria, 'het kan weer'!?' Voorjaarsymposium 2022 van de Werkgroep Bekkenbodemp, 2022.

Het integraal zorgakkoord en de verloskunde

prof. dr. R.L.M. Bekkers *gynaecoloog-oncoloog, Centrum voor gynaecologische oncologie en complexe chirurgie, Catharina Ziekenhuis*

Het integraal zorgakkoord (IZA) heeft als doel: 'Passende zorg en ondersteuning, samen met de patiënt, op de juiste plek en met de nadruk op gezondheid'. Hoewel in eerste instantie de nadruk op oncologie ligt, worden ook andere gezondheidszorg gebieden nadrukkelijk genoemd. De verloskunde met laag risico eerste-lijnsbevallingen en met tweede en derde lijn hoog-risicobevallingen lijkt naadloos in de IZA-doelstelling te passen. Doch, schijn bedriegt.

In het rapport is ook sprake van concentratie van zorg met als doel om passende zorg van goede kwaliteit voor de patiënten te bevorderen, de houdbaarheid van het zorglandschap te borgen en om de professionele inzet van de zorgprofessionals en middelen zo effectief mogelijk in te richten. Voor de oncologie – mijn primaire werkgebied – betekent dit verdere concentratie van complexe zorg, waarbij aantallen van vijftig tot honderd per jaar worden gehanteerd als minimum om die kwaliteit te waarborgen. De vraag is of met name de eerstelijnsverloskunde complexe zorg betreft.

Ik ben van mening van wel. Een van de definities van complexe zorg betreft de mate van onvoorspelbaarheid binnen die zorg. Een bevalling is een belangrijke gebeurtenis, waarbij zelfs bij laag ingeschat risico, in korte tijd levensbedreigende situaties voor moeder en/of kind kunnen ontstaan. Eerstelijnsverloskunde is om die reden complexe zorg. Naar mijn mening vormt het IZA een bedreiging voor het voortbestaan van de eerstelijnsverloskunde. Ikzelf ben voorstander van het behoud van de thuispartus en zou daarom graag de discussie daarover starten.

Tweedeling

Het probleem is de nog steeds bestaande tweedeling tussen eerste- en

tweedelijnsverloskunde, en meer specifiek, de tweedeling tussen eerste- en tweedelijnsverloskundigen. Het totaal aantal geboortes thuis, in geboortecentra of poliklinisch was 40.818 in 2020 (www.deverloskundige.nl). Een Nivel-onderzoek (oktober 2021) stelt dat er in Nederland 3940 actief werkende verloskundigen zijn, waarvan 61% in gevestigde praktijken en 25% waarnemend, tegen 14% werkend in een instelling (www.nivel.nl). Dit betekent dat bijna 41.000 partussen worden verricht door 86% van 3940 = 3388 verloskundigen. Gemiddeld dus 12,1 partussen per verloskundige per jaar. De vraag is hoe goed de kwaliteit van de eerstelijnsbevalling hiermee is geborgd, zeker kijkend naar de lange termijn. Het was daar bovenop vreemd te lezen dat zowel de KNOV als Nivel in 2022 pleiten voor meer verloskundigen in opleiding (www.knov.nl, www.nivel.nl). Net afgestudeerde verloskundigen die gaan werken in een eerstelijnspraktijk krijgen met de huidige aantallen partussen nooit dezelfde ervaring als de verloskundigen die 20 tot 25 jaar geleden afstudeerden.

Mogelijke opties

De aantallen zijn simpelweg te klein om echt ervaren te worden en om de kwaliteit van eerste lijn verloskundige zorg op termijn te garanderen. Hier tegenover staan het aantal partussen dat een tweede-lijnverloskundige op dit moment doet (551 tweedelijnsverloskundigen doen 53.297 partussen per jaar = 96 partussen per verloskundige per jaar). Wat is naar mijn mening nodig – het is tenslotte een opiniestuk om de discussie te starten – om een kwalitatief goede eerste-lijnbevalling te behouden? Hiervoor dienen verloskundigen voldoende ervaring op te doen alvorens zich eerstelijnsverloskundige te kunnen noemen. Daartoe bestaan een aantal mogelijkheden:

- Optie 1 Leidt een verloskundige primair op als tweedelijnsverloskundige, en zie eerstelijnsverloskundige als verdere specialisatie.
- Optie 2 Laat de huidige opleiding in tact, maar laat iedere afgestudeerde verloskundige eerst één jaar in de tweede lijn te werken.
- Optie 3 Integreer de eerste- en tweedelijnsverloskundigen. Hierbij heeft iedere verloskundige tenminste een (deeltijd)aanstelling in het ziekenhuis, waarmee blootstelling aan voldoende partussen is geborgd. Een groot deel van deze verloskundigen kan ook in de thuispraktijk werken waarmee ze de kwaliteit van de thuisbevalling hooghouden. De ontschotting in de verloskunde is dan heel dichtbij.

De rol van e-health in endometriosezorg

dr. R.A. de Leeuw *gynaecoloog*

prof.dr. J.A.F. Huirne *hoofd pijler benigne gynaecologie en Uterine repair center*

prof.dr. V. Mijatovic *hoofd Endometriose Centrum Amsterdam*

Allen Amsterdam UMC

Voor veel problemen in de gezondheidszorg worden e-health innovaties voorgedragen. De verwachtingen zijn vaak hooggespannen. Gezien de progressie de afgelopen tien jaar, zijn deze verwachtingen wellicht terecht. Binnen de endometriosezorg wordt in elk geval flink ingezet op e-health oplossingen (zie ook de podcast Buikzaken van 6-7-2023). Voorbeelden zijn de gevalideerde zelfdiagnostiek-vragenlijsten uit Frankrijk¹, het effectief gebruik van virtual reality bij pijnbehandeling² en thuis-slaapmonitoring middels camerastystemen voor postoperatieve pijnbeoordeling.³

Een andere populaire e-health innovatie is het gebruik van smartphone-applicaties. De meer dan vijfhonderd miljoen downloads zoals beschreven in Hohmann et al. dit jaar onderschrijft de behoefte om menstruatiedagboek-applicaties te gebruiken. De apps faciliteren de registratie van klachten, ondersteunen in de behandeling en bevorderen de communicatie tussen arts en patiënte.⁴ Echter, uit de review blijkt ook dat ziektespecifieke apps ontbreken en dat geen van de beschikbare apps gevalideerd zijn of dat de toegevoegde waarde in onderzoek is aangetoond. Ziektespecifieke apps zijn wel in ontwikkeling, zoals de Lucy-app van de Europese FEMaLe-project en de Duitse Endo-app. Deze zijn nog niet geëvalueerd.

Ontwikkeling van een menstruatiescore-app

In 2017 is het Amsterdam UMC begonnen met een menstruatiescore-app ter ondersteuning van onderzoek waarbij de Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) een uitkomstmaat was. De digitale versie wordt beter ingevuld dan de papieren versie en voorkomt onnodig overzetten van data. Vergelijkbaar met



Figuur 1. De Menstruatie Educatie Kalender, in studieverband te gebruiken via www.mijnmenstruatie.nl

de Phenoapp van Ensari et al, die in 2022 in de *BMJ Open* de toegevoegde waarde liet zien.⁵ De behoefte groeide om deze menstruatiescore-app ook te gebruiken in de dagelijkse praktijk.

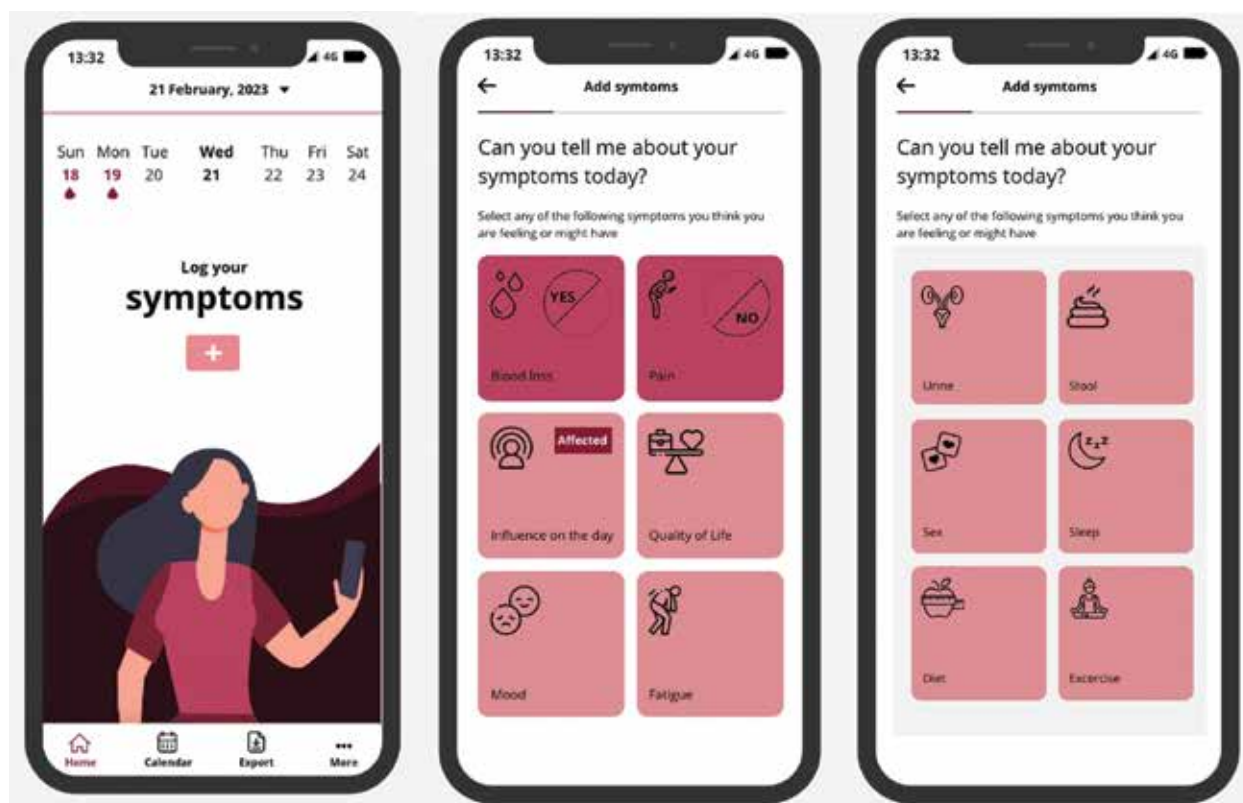
Een tweede versie met extra aandacht voor pijn, pijnmedicatie en impact op het dagelijks functioneren werd de Menstruatie Educatie Kalender (MEK)-app. Die is in 2021 gevalideerd in een cohortstudie onder volwassenen en adolescenten, waarbij de uitkomsten werden vergeleken met andere, gevalideerde vragenlijsten over endometriose, menstruatiekennis en stollingsziekten.

Nu, in 2023, zijn we klaar met de derde versie, de Ruby-app. Hierin zijn twaalf domeinen opgenomen waarin ook de gehele *patient reported outcome set* voor endometriose. De Ruby-app zal in 2024 gevalideerd worden, om de voorspellende waarde voor verschillende

menstruele stoornissen (endometriose, adenomyose, myomen, et cetera) te bepalen alsmede de betrouwbaarheid als thuis-diagnostisch instrument te beoordelen. Dit gebeurt in samenwerking met de Computer Science-afdeling van Cambridge (UK) waarbij met behulp van *artificial intelligence* de verkregen data zullen worden geanalyseerd. Uiteindelijk hopen we op deze wijze gepersonaliseerd advies te kunnen geven aan de patiënt op basis van haar eigen data in vergelijking met de gevonden relaties in de database. Er zijn veel menstruatiescore-apps op de markt, maar dit wordt de eerste die uitgebreid gevalideerd is en hopelijk als een diagnostisch instrument aangeboden kan worden.

Stap naar vervolmaking

Terugkijkend is de technische ontwikkeling van de app redelijk eenvoudig ver-



Figuur 2. De Ruby App, in de app stores voor publiekelijk gebruik in november 2023

lopen en is de app geschikt voor het gebruik in onderzoeksetting. Echter, voordat we dit daadwerkelijk kunnen doen zijn er de bekende uitdagingen met betrekking tot de privacywetgeving, beveiligings-verwachtingen, medisch ethische toetsing, verzekeringen, duurzaamheid en financiering. Bovendien dienen we na te denken over hoe we vrouwen en adolescenten met klachten toegang geven. Dit vergt een consortium van onder andere patiënten en patiënten vertegenwoordigers, gynaecologen, huisartsen, jeugd- en maatschappijartsen, seksuologen, medische informatie-deskundigen en zorgverzekeraars. Gelukkig staan we samen sterk en zetten al deze partijen zich in voor een gevalideerde menstruatie-gezondheids-app.

Deze applicatie zal vrouwen inzicht geven in hun menstruele gezondheid: wat is normaal, en wat niet en hoe hiermee om te gaan? We verwachten dat de toepassing de aandacht voor menstruatiegerelateerde problemen zal vergroten en de delay in het stellen van de juiste diagnose, waaronder endometriose, zal afnemen. Uit eerder onder-

zoek is gebleken dat de toepassing van goed gevalideerde e-health interventies een zeer positief effect hebben op het welbevinden van de patiënt, de kwaliteit van leven en (kosten)effectiviteit.⁶ Bovendien blijkt dat dit voldoet aan de behoefte en verwachtingen van patiënten in de huidige tijd. Aanvullend verwachten we dat deze e-health interventie de evaluatie van verschillende interventies ter bevordering van de menstruatiegeneeskunde zal vereenvoudigen. App-ontwikkeling is een complex, multidisciplinair en langdurig proces waarbij we moeten voorkomen dat het wiel meerdere keren wordt uitgevonden. Laten we dit samen, als gynaecologen Nederland, realiseren.

Doe mee. E-mail naar r.a.deleeuw@amsterdamumc.nl

Referenties

1. Chapron C, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Gaudet-Chardonnet A, et al. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101263.
2. Merlot B, Dispersyn G, Husson Z, Chanavaz-

Lacheray I, Dennis T, Greco-Vuilloud J, et al. Pain Reduction With an Immersive Digital Therapeutic Tool in Women Living With Endometriosis-Related Pelvic Pain: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022;24(9):e39531.

3. Loring M, Kabelac Z, Munir U, Yue S, Ephraim HY, Rahul H, et al. Novel Technology to Capture Objective Data from Patients' Recovery from Laparoscopic Endometriosis Surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(2):325-31.
4. Hohmann-Marriott BE, Williams TA, Girling JE. The role of menstrual apps in health-care: provider and patient perspectives. *N Z Med J*. 2023;136(1570):42-53.
5. Ensari I, Lipsky-Gorman S, Horan EN, Bakken S, Elhadad N. Associations between physical exercise patterns and pain symptoms in individuals with endometriosis: a cross-sectional mHealth-based investigation. *BMJ Open*. 2022;12(7):e059280.
6. den Bakker CM, Schaafsma FG, Consten ECJ, Schraffordt Koops SE, van der Meij E, van de Ven, PM, Bonjer HJ, Huirne JAF, Anema JR, F, Anema JR. Personalised electronic health programme for recovery after major abdominal surgery: a multicentre, single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2023;5:e485-e494.

Hoe duurzaam is jouw afdeling en ziekenhuis?

dr. H.S.van Meurs gynaecoloog, NWZ, locatie Alkmaar

dr. N.S Weiss gynaecoloog, OLVG

dr. A. Timmermans gynaecoloog, Amsterdam UMC

dr. W.J.K. Hehenkamp gynaecoloog, Amsterdam UMC

namens de werkgroep Gynae Goes Green

Sinds januari 2021 bestaat er een netwerk van duurzaamheidsambassadeurs, opgericht door de werkgroep Gynae Goes Green. Bijna alle ziekenhuizen, maar in toenemende mate ook Zelfstandig BehandelCentra's (ZBC's), hebben een gynaecoloog die de rol als duurzaamheidsambassadeur op zich heeft genomen. Maandelijks stuurt de Gynae Goes Green Denktank, een groep enthousiaste groene aiossen en gynaecologen, duurzaamheidstips naar hen. Daarnaast zijn er brainstormsessies met de duurzaamheidsambassadeurs georganiseerd om tips uit te wisselen en lopende projecten te bespreken. Jaarlijks wordt er onder de ambassadeurs een enquête uitgezet om te evalueren hoe het gesteld is met duurzaamheid in de gynaecologie. Hieronder de resultaten van 2023.

We hebben een enquête verstuurd met 42 vragen. Van de 67 duurzaamheidsambassadeurs hebben er 45 gereageerd (67%), allen gynaecoloog in verschillende ziekenhuizen en ZBC's in Nederland. De respondenten gaven hun eigen afdeling gynaecologie dit jaar wat betreft duurzaamheid gemiddeld een 2,8 (keuze 1-5), wat weliswaar een matig hoge score is maar hoger dan voorgaande jaren (in 2021 en 2022 respectievelijk 2,0 en 2,7). Ruim 85% van de respondenten oordeelde dat zijn of haar afdeling duurzamer is dan een jaar geleden. Meer dan 80% gaf aan als duurzaamheidsambassadeur een verschil te kunnen maken. Als ze dat gevoel niet hadden, kwam dat met name door gebrek aan tijd, financiële barrières of weerstand vanuit collega's voor verandering.

Energie

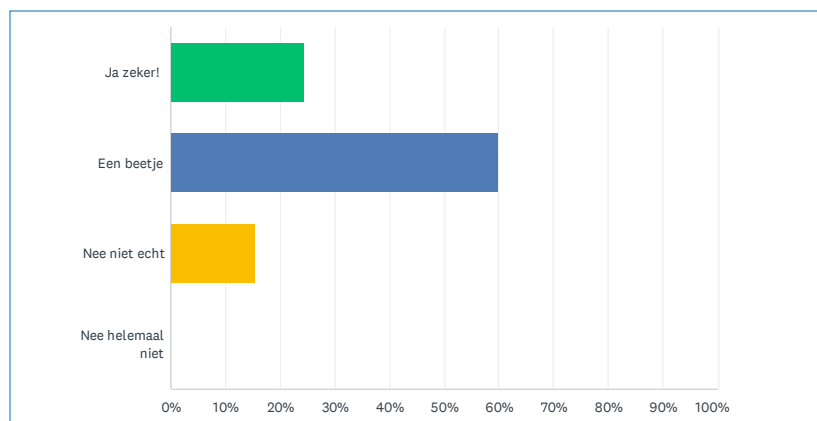
Ruim 75% van de respondenten ziet erop

toe dat aan het einde van de dag de lichten en/of computers in de overdrachtsruimte, stafkamer en aios-kamer worden uitgezet. In 2020 lag dit percentage nog maar op 36% en in 2021 al op 57%. Een aantal gynaecologen heeft om iedereen te attenderen briefjes op de afdeling opgehangen. Het uitzetten van de OK-luchtzuivering in 'de dienst' leidt tot duurzamere zorg. Bij 44% van de ziekenhuizen/klinieken wordt hierop geanticipeerd. Buiten kantoor tijden werken bijvoorbeeld nog maar slechts twee OK's met luchtzuivering, de luchtzuivering wordt gehalveerd of er wordt over besparing nagedacht met het oog op een komende verbouwing.

Materialen

Het gebruik van herbruikbare specula neemt gestaag toe van 12% in 2020 naar 19% dit jaar. Hiernaast is nog 21% van alle ambassadeurs bezig met de implementatie van ofwel het herbruikbare speculum ofwel een ander duurzamer alternatief. Genoemde barrières voor de implementaties zijn het plafond van de CSA (geen capaciteit meer), kosten voor de investering en de angst voor de reactie van de patiënte bij een overstap naar

metaal. Bij vaginaal toucher bij intacte vliezen gebruikt nog maar 8% steriele handschoenen, in 2020 was dit 27%. Bij gebroken vliezen liggen de cijfers hoger; 33% gebruikt nog steriele handschoenen versus 58% in 2020. Soms gebruikt men ze alleen bij interventies zoals het breken van de vliezen, een MBO-afname of een partus onder de 30 weken amenorroeduur. Er wordt genoemd dat het soms lastig is de collega's uit de vakgroep te overtuigen om over te gaan op niet-steriele handschoenen. Het aantal gynaecologen dat nog wegwerp-partussets gebruikt op de verloskamers is helaas onveranderd sinds 2020 (28%). Wel geeft 15% van alle respondenten aan bezig te zijn om over te stappen naar herbruikbare sets, maar hierbij wordt genoemd dat het veel tijd en geld kost. Wel worden er veel herbruikbare hechtsets gebruikt op de verloskamers (66%). Op de vraag of er plannen worden gemaakt om de verloskamers te verduurzamen antwoordde bijna 50% bevestigend. Er werd genoemd dat er bijvoorbeeld een green team VK was opgericht, dat er een Life Cycle Analysis werd uitgevoerd of dat men met de neonatologie samen een duurzaamheidsplan aan het maken was.



Figuur 1. Als Duurzaamheidsambassadeur van Gynae Goed Green netwerk heb ik het gevoel het verschil te kunnen maken

Het wisselen van handschoenen tijdens gynaecologische ingrepen als er wordt overgegaan van handelingen in het perineale/vaginale gebied naar abdominaal werd vorig jaar nog door meer dan de helft gedaan. Nadat Gynae Goes Green hier afgelopen jaar aandacht aan schonk, wisselt nog maar 30% van handschoen. Na een recente duurzaamheidstip (mei 2022) over het gebruik van wondpleisters plakt nog maar 38% altijd een pleister na een ingreep. De overige 62% plakt helemaal geen wondpleisters meer of alleen als de wond nog bloedt of brengt alleen een buikgaas aan op de wond.

Green teams

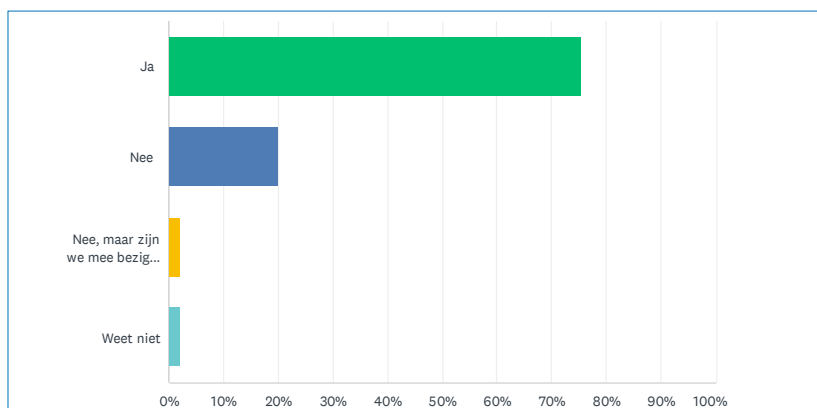
Terwijl twee jaar geleden nog maar 41% lid was van het algemene green team van het eigen ziekenhuis of kliniek, is nu de overgrote meerderheid van de ambassadeurs lid (bijna 80%). Van de overige 20% geeft bijna de helft aan lid te willen worden. Een green team OK is opgericht in bijna 90% van de ziekenhuizen/klinieken van de respondenten.

Opleiding

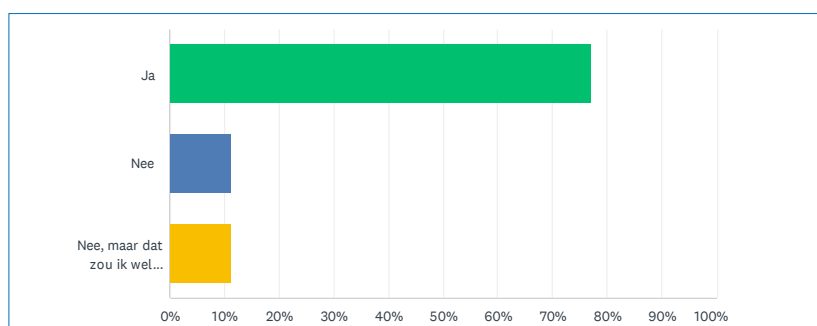
Van de respondenten geeft momenteel 34% onderwijs in duurzaamheid/planetary health, met name aan co-assistenten, aiossen en poli-assistenten. Nog eens 9% is bezig hier vorm aan te geven in het eigen ziekenhuis of de kliniek.

Duurzaamheidstips GGG

Ruim 80% van de respondenten leest de duurzaamheidstips van Gynae Goes Green met interesse en bijna de helft hiervan past deze ook toe in de praktijk.



Figuur 2. Wordt er bij jullie op gelet dat in de overdrachtsruimte, stafkamer en aios-kamer de lichten en/of computers altijd worden uitgezet aan het einde van de dag?



Figuur 3. Ben je lid van een (algemeen) green team binnen jouw ziekenhuis/kliniek?

De tips worden niet gelezen als ze niet toepasbaar zijn in het eigen ziekenhuis of als men geen tijd heeft.

Conclusie

Opnieuw is er een mooie vooruitgang geboekt qua duurzaamheid binnen de gynaecologie in Nederland! In enkele jaren zijn flinke verbeteringen te zien in onder andere het gebruik van herbruikbare instrumenten, energieverbruik en deelname aan green team initiatieven.

Het nationale netwerk van duurzaamheidsambassadeurs loopt hierin voorop. Er is echter ook nog veel werk aan de winkel. Is uw ziekenhuis of kliniek nog niet aangesloten bij het netwerk? Heeft u vragen of tips over duurzaamheid in de zorg? We horen het graag via duurzaamheid@nvog.nl. U kunt via dit adres ook terecht om toegang te krijgen tot onze online database waar alle duurzaamheidstips terug te lezen zijn.

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?

Ik zal de huisarts een brief sturen

Is dit B1? Nee! Deze zin is niet geschreven op B1-niveau, omdat er een hulpwerkwoord in staat ('zal'). Een hulpwerkwoord komt altijd samen met een ander werkwoord ('sturen'). Dat andere werkwoord heeft de belangrijkste functie in de zin, namelijk de handeling of actie. Een tip voor teksten op B1-niveau is om hulpwerkwoorden weg te laten. Dus: Ik stuur de huisarts een brief. Veelvoorkomende hulpwerkwoorden zijn: zijn, worden, gaan, hebben, zullen, moeten, kunnen, willen en mogen.

Bronnen: www.b1teksten.nl

Correspondentieadres: al.rienveld@amsterdamumc.nl



Essentie van het NVOG-webinar 'Integraal Zorgakkoord en de opleiding' De verandering zit in onszelf!

dr. T.E.C. Kieffer *aios gynaecologie, Amsterdam UMC*
drs. M.H.T. Nijenhuis *aios gynaecologie, UMC Groningen*

Op vrijdag 29 september 2023 vond de webinar 'Integraal Zorgakkoord (IZA) en de opleiding' plaats, georganiseerd vanuit de koepel Opleiding. Twee oud-differentianten bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Sjaak Wijma, bestuursvoorzitter van Zorginstituut Nederland en Anneke Kwee, medisch expert bij Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) deelden hun ervaringen en expertise op dit terrein. Hun concreet toepasbare en belangrijke verhalen zijn voor iedereen relevant. Daarom delen wij graag de belangrijkste punten.

Pien van Vierssen Trip en Loes Romijn, beiden jonge klare gynaecologen, liepen drie maanden een differentiatiestage bij het ministerie van VWS. Van Vierssen was aanwezig bij de vergaderingen over de totstandkoming van het IZA en geeft ons een inkijkje. Voor de vastgestelde uitdagingen in de zorg - toenemende zorgvraag, dreigende kwaliteitsdaling en hoge kosten - moest een akkoord komen met een weg naar oplossingen. De hoofdpunten voor de oplossingen die werden benoemd: eHealth, passende zorg, de juiste zorg op de juiste plek, langer 'gezond' thuis en anderhalvelijnszorg.

Romijn, gynaecoloog in de anderhalvelijnszorg, licht toe dat anderhalvelijnszorg 39% minder verwijzingen naar de gynaecoloog tot gevolg heeft en wat dit onder de streep voor de maatschappij oplevert (cijfers PluhZ sinds 2017). Zij bespreekt de leerdoelen en taken tijdens haar differentiatie: van het begrijpen van de organisatiestructuur, de belangen van de verschillende partijen en de manier van besluitvorming, tot het inhoudelijk meewerken op een afdeling. Ben je een aios en geïnteresseerd in een differentiatie stage bij het VWS? Stuur een mail naar de NTOG redactie en Van Vierssen en Romijn zullen je verder helpen.

Niet verbeteren, maar veranderen

Van de jonge klaren, door naar Sjaak Wijma, bestuursvoorzitter van het Zorginstituut Nederland, oud-gynaecoloog en oud-NVOG-voorzitter. Hij brengt een inspirerend en prikkelend verhaal. Het IZA is niet alleen een papier met getallen, maar het nodigt ons uit om anders na te denken over de zorg. We moeten niet verbeteren, maar veranderen. En die verandering zit in onszelf!

Volgens Wijma betekent dat voor de aiossen en eigenlijk voor elke specialist:

- Leer niet alleen na te denken over wat de beste zorg is voor die ene patiënt die voor je zit, maar ook of dat de beste zorg is als je uitzoomt en kijkt naar de samenleving. Denk aan het beperkt beschikbare personeel en het klimaat. Draag ik met deze zorg bij aan een gezonde maatschappij?
- In de opleiding moet meer aandacht komen voor zorgorganisatie, zodat iedereen kan bijdragen aan toekomstbestendige zorg.
- Bekijk kritisch of iets passende zorg is. Bijvoorbeeld: intensieve behandeltrajecten met IC-opnames, dure diagnostiek en behandelingen bij patiënten in de laatste levensfase is geen passende zorg, maar gebeurt nog veel.
- Vraag je af: wat is mijn rol in de verandering van de zorg?

Kritisch denken

Anneke Kwee, gynaecoloog en medisch adviseur bij Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) sluit naadloos aan bij Wijma. Zij moedigt aan tot kritisch blijven denken waarom we de dingen doen die we in de dagelijkse praktijk doen en daarmee het leveren van passende zorg, waarvoor in het IZA wordt gepleit.

Bijvoorbeeld: het inleiden bij een gezonde zwangere vrouw bij 39 weken zwangerschap is niet bewezen beter, maar ook niet slechter. In de richtlijn staat dat inleiden niet actief aanbe-

den dient te worden, maar dat je bij een verzoek zorgvuldig moet counselen en uiteindelijk de voorkeur van de zwangere prevaleert. Volgens de principes van passende zorg zou je dan geen electieve inleiding moeten verrichten, omdat de behandeling niet bewezen effectief is. Op deze wijze zijn hoge kosten, druk op de zorg en impact op duurzaamheid te voorkomen.

Meer dan de helft van de aanbevelingen in de specialistische richtlijnen zijn gebaseerd op een lage bewijsgraad en dus niet bewezen zinvol (Adviesrapport zorgevaluatie 2016 en 2021). ZE&GG is hier kritisch op en wil bewezen, passende zorg in de praktijk brengen. Dat doen zij door relevante kennisvragen te agenderen en de zorg versneld te evalueren. De aanbevelingen die daaruit voortvloeien worden vervolgens geïmplementeerd en gemonitord, in samenwerking met ziekenhuizen en zorgverzekeraars.

Wel en niet doen

Kwee roept aiossen op tot het volgende:

- durf te twijfelen!
- stel kritische vragen!
- bij bewezen niet-effectieve zorg: niet doen
- vraag patiënten mee te doen aan zorgevaluatie
- bespreek conceptrichtlijnen kritisch
- weet dat implementeren niet vanzelf gaat
- wees bewust van de maatschappelijke opgaven

Al met al was het een inspirerend webinar met een belangrijke boodschap voor de specialist van de toekomst: de verandering zit in onszelf! Vraag nu uzelf eens af: Wat draagt u bij aan de verandering van zorg?

De webinar is terug te kijken op het forum van www.NVOG-LOGO.nl.

Gynae Goes green, Vago vows Vega

drs. Koen de Geus, drs. Joost Nieuwstad, dr. Manon Gijtenbeek

namens Gynae Goes Green en VAGO Vows Vega

Duurzaamheid en groen zijn thema's die overal ter wereld momenteel de aandacht trekken. De wereld wordt geconfronteerd met de schrijnende gevolgen van klimaatverandering; de recente klimaatscenario's liegen er niet om.¹ En het lijkt erop dat de roep om verandering luider klinkt dan ooit tevoren. Zo onderstreept de opkomst van protestbewegingen zoals Extinction Rebellion de urgentie van onze klimaatproblemen.

Het is verontrustend om te zien dat de gezondheidszorg, hoewel essentieel, een aanzienlijke ecologische voetafdruk heeft. De zorg is verantwoordelijk voor 7% van de totale Nederlandse CO₂-uitstoot en produceert jaarlijks 328 miljoen kg afval.² Gelukkig zijn er initiatieven gaande om de zorg duurzamer te maken, denk bijvoorbeeld aan de Green deal duurzame zorg en de Groene OK. Onze sector moet bijdragen aan een groenere toekomst, met als doel om de zorg in 2050 klimaatneutraal te laten werken.³

Visie en focus op verduurzaming

Als VAGO vertegenwoordigen wij de huidige aoissen en daarmee de toekomstige gynaecologen. Onze horizon is er één die gekenmerkt wordt door veranderingen. Niet alleen het vakgebied van de gynaecologie evolueert, maar ook het zorglandschap ondergaat veranderingen, en zoals genoemd staat onze planeet voor immense uitdagingen. Enkele jaren geleden stelden wij een visiedocument op: *De Gynaecoloog 2025: de opleiding*. Hierin formuleerden wij doelstellingen en omarmden we een optimistische kijk op de toekomst.⁴ De afgelopen maanden heeft het VAGO-bestuur, met input van vele bevolgen aoissen, nagedacht over onze visie en missie. Dit heeft geleid tot een herzien visiedocument, met een focus op verduurzaming. Wij willen dat de aoissen actief betrokken zijn en blijven bij ver-

duurzaming van de zorg. Een streven dat volgens ons hard nodig is.

Duurzaamheid binnen VAGO

Via de thema's van LOGO geven wij aandacht aan duurzaamheidsprojecten door best practices te delen. Deze taak en ook andere projecten hebben we belegd bij onze werkgroep Innovatie & duurzaamheid. Daarnaast focussen wij ons ook op duurzaamheid in zorginnovaties met ons project Gynovation, dat onlangs van start is gegaan. Maar ook de keuzes die wij als individu en als (beroeps)groep maken hebben een impact. Het gaat daarbij om kleine veranderingen die mogelijk op grote schaal een verschil maken. Zo hebben wij ons als VAGO-bestuur als doel gesteld onze activiteiten zo duurzaam mogelijk te houden: evenementen op locaties die gemakkelijk met openbaar vervoer te bereiken zijn, digitaal vergaderen stimuleren en minimaliseren van eventueel drukwerk. Maar een van de meest tastbare veranderingen die wij hebben doorgevoerd, is wel de overstap naar een volledig vegetarische catering bij onze activiteiten. Dit lijkt op het eerste gezicht wellicht een kleine verandering, maar wanneer dit op grotere schaal wordt geïmplementeerd, heeft het wel degelijk een aanzienlijke impact op de CO₂-uitstoot. Vlees is verantwoordelijk voor 40% van de broeikasgassen die vrijkomen bij de productie van het voedsel van de gemiddelde Nederlander en voor de productie van 1 kilo vlees is ongeveer 5 kg plantaardig voedsel nodig.⁵ Wij zijn dan ook trots om te melden dat de lunch tijdens onze Algemene Ledenvergadering op het Gynaecologisch congres volledig vegetarisch zal zijn.

Als medisch specialisten van de toekomst zien wij het als onze verantwoordelijkheid om onze CO₂-uitstoot van al onze activiteiten tot een minimum te beperken. We roepen de NVOG en u dan ook op om ons voorbeeld te volgen. Niet alleen grote initiatieven in de zorg,

maar juist ook de kleine stapjes helpen om samen te werken aan een groenere toekomst voor de gynaecologie.

Referenties

1. NOS.nl: Nieuwe KNMI-scenario's: grote gevolgen in Nederland door veranderend klimaat, 9 september 2023.
2. Het effect van de Nederlandse zorg op het milieu. Methode voor milieuvoetafdruk en voorbeelden voor een goede zorgomgeving, RIVM 2022
3. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/duurzame-zorg/meer-duurzaamheid-in-de-zorg
4. www.flipsnack.com/98D78C6D75E/vagovisiedocument-2019.html
5. www.cbs.nl/nl-nl/longread/rapportages/2021/klimaatverandering-en-energie-transitie-opvattingen-en-gedrag-van-nederlanders-in-2020?onepage=true#c-6--Vleesconsumptie

NTOG-redactie

dr. Olivier van der Heijden

drs. Malou Lugthart

dr. Noor Simons

Introductie

Van 20-22 september 2023 organiseerden de stichting Stop te vroeg bevallen, het Amsterdam UMC en de sig vroeggeboorte van de NVOG de vierde editie van het European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC) in Haarlem. Het congres behandelde alle aspecten van vroeggeboorte: van risicofactoren en pathofysiologische mechanismen op de eerste dag tot preventie en behandeling van spontane vroeggeboorte op de tweede dag en een blik op de toekomst met een sessie over het perinatal life support project, ook wel kunstbaarmoeder genoemd, en het gebruik van artificiële intelligentie in de predictie van vroeggeboorte op de laatste dag. Het programma werd verzorgd door vele internationale experts tot en met jonge talentvolle arts-onderzoekers die hun laatste werk presenteerden. De opkomst was groot, zowel vanuit Nederland als buitenland, en overtrof onze verwachtingen. Het was een voorrecht om dit congres te organiseren. We hebben hiermee het vroeggeboorte-onderzoek, veelal uitgevoerd binnen het NVOG-consortium, zeer goed op de kaart kunnen zetten. In dit thema katern leest u alles over de huidige stand van zaken, de laatste ontwikkelingen en de lopende studies op het gebied van vroeggeboorte.

prof. dr. M.A. Oudijk

prof. dr. E. Pajkrt

beiden gynaecoloog, Amsterdam UMC



ntog thema katern Vroeggeboorte

Trends in vroeggeboorte in Nederland tussen 2010 en 2021

dr. J. Klumper *aios gynaecologie, Zaans Medisch Centrum*

dr. A.C.J. Ravelli *epidemioloog, Amsterdam UMC*

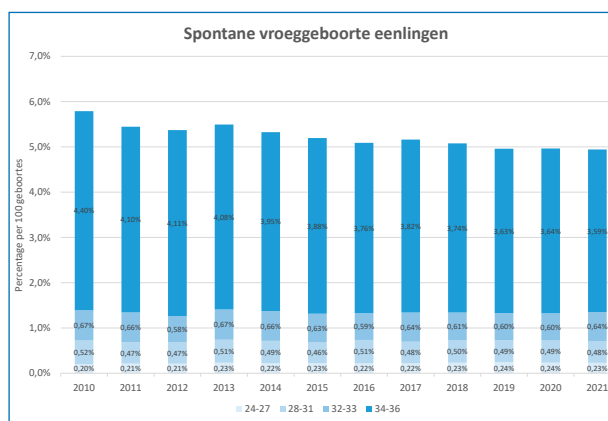
prof. dr. M.A Oudijk *gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC*

Wereldwijd wordt 1 op de 10 kinderen te vroeg geboren. Hoe vroeger de zwangerschapsduur bij de geboorte, hoe groter de kans op sterfte of ernstige morbiditeit bij de neonat. Het voorkómen van vroeggeboorte is daarom prioriteit binnen de verloskunde. In Nederland hebben we met succes het aantal vroeggeboortes in de afgelopen jaren weten te verminderen.

Vroeggeboorte wordt door de WHO gedefinieerd als een geboorte vóór de 37ste week van de zwangerschap. In Nederland hanteert men vaak de 24-weeken zwangerschapsduur als ondergrens, met name om de incidentie tussen landen te vergelijken en de invloed van zwangerschapsafbrekingen te verminderen. Een spontane partus tussen 16 en 24 weken classificeren we als een immature partus.¹ In de literatuur wordt een vroeggeboorte onderverdeeld in subtypen naar ernst: laat prematuur (34-36 weken), matig prematuur (32-33 weken), zeer prematuur (28-32 weken) en extreem prematuur (24-28 weken). Vrouwen die een spontane vroeggeboorte <34 weken hebben gehad, komen in een volgende zwangerschap in aanmerking voor het protocol ter preventie van een vroeggeboorte.

Hierbij presenteren we de vroeggeboortecijfers in Nederland vanaf 24 weken zwangerschapsduur, waarbij zwangerschappen met een ernstige congenitale afwijkingen en/of een antenatale foetale sterfte zijn geëxcludeerd. We presenteren eenling en meerlingzwangerschappen apart, en maken onderscheid tussen twee type vroeggeboortes: spontane vroeggeboorte (na spontane weeën of prematuur gebroken vliezen) en iatrogene vroeggeboorte (na premature inleiding of primaire sectio). Alle verzamelde gegevens zijn afkomstig van Perined (gegevensaanvraag 22.100).

Figuur 1



Trends in vroeggeboorte

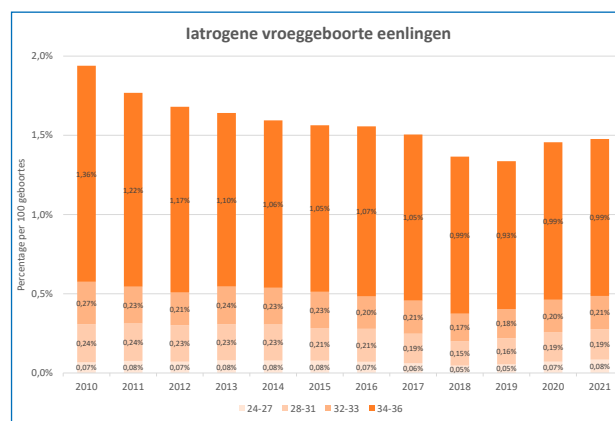
Tussen de jaren 2010 en 2021 nam het percentage vroeggeboorte bij eenlingen af van 5,8% (n= 9.820) naar 4,9% (n= 8.163). Deze daling correspondeert met een absolute reductie van 1.657 vroeggeboortes. Uitgesplitst naar type vroeggeboorte was er bij eenlingen een afname in zowel spontane als iatrogene vroeggeboorte, waarbij de grootste daling in de categorie iatrogene vroeggeboorte werd waargenomen. In de categorie spontane vroeggeboorte wordt de daling vooral veroorzaakt door een afname in de laat premature groep (34-36 weken), zie figuur 1. Het valt op dat er een lichte stijging lijkt te zijn van het aantal spontane extreme (24-27 weken) en zeer premature (28-31 weken) eenlingen. In de categorie iatrogene vroeggeboorte is er een daling zichtbaar in alle groepen behoudens de extreem premature geboortes (24-27 weken), zie figuur 2.

Het totaal aantal vroeggeboortes bij meerlingen is stabiel rond de 54% (n= 1.396 per jaar). De verhouding tussen spontane (29%) en iatrogene vroeggeboorte (25%) bij meerlingen is vrijwel gelijk.

Conclusie en discussie

De daling in vroeggeboortes in Nederland steekt gunstig af ten opzichte van andere landen, waar veelal stabiele of zelfs stijgende vroeggeboortecijfers te zien zijn.² Sinds de introductie van de NVOG-richtlijn *Preventie recidief spontane vroeggeboorte* is er meer aandacht voor effectieve behandelingen zoals progesteron en cerclages in deze hoog-risicogroepen.³ Ook is er meer aandacht voor een gezondere leefstijl en het aantal rokende zwangere vrouwen is gedaald. Daarnaast is er met een groot aantal landelijke vroeggeboorte studies in Nederland veel aandacht voor andere

Figuur 2



hoog-risicozwangerschappen (zoals vrouwen met een korte cervix) en inzet van effectieve interventies als progesteron. Lopende en recent afgeronde onderzoeken als de TWIN Cerclage studie en Quadruple P studie, geven ons hopelijk de kans om het percentage (extreme) vroeggeboorte bij meerlingen te doen dalen. Op dit moment is de nieuwe richtlijn *Preventie recidief spontane vroeggeboorte* in de afrondende fase, waarin aandacht is voor preventie bij alle zwangeren, en bij nullipara vrouwen in het bijzonder, waar nog veel winst te behalen valt.

Referenties

1. FMS Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte, https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/perinataal_beleid_bij_extreme_vroeggeboorte/perinataal_beleid_vroeggeboorte_-_startpagina.html
2. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):787.
3. FMS Preventie recidief spontane vroeggeboorte, https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_recidief_spontane_vroeggeboorte/startpagina_-_preventie_recidief_spontane_vroeggeboorte.html

ntog 23/7

Vaginale flora en vroeggeboorte: the good guys and the bad guys

dr. H.J. Schuster *arts-microbioloog in opleiding, Amsterdam UMC*
 prof. dr. R.C. Painter *gynaecoloog, Amsterdam UMC*

De vaginale microbiota wordt meestal gedomineerd door verschillende *Lactobacillus* species. Bij afwezigheid van *Lactobacillus* spp. bestaat de microbiota uit veel verschillende soorten bacteriën die geassocieerd zijn met bacteriële vaginose, de diverse microbiota. *L. crispatus*, the good guy, is geassocieerd met à terme geboorte. *L. iners* en de diverse microbiota, the bad guys, zijn geassocieerd met vroeggeboorte. Onderzoek naar behandeling van bacteriële vaginose met antibiotica ter reductie van vroeggeboorte laat conflicterende resultaten zien. Toekomstig onderzoek gericht probiotica en interacties met het mucosale immuunsysteem bieden een veelbelovend toekomstperspectief.

Bacteriën, virussen, schimmels, gisten en archaea zijn aanwezig op alle oppervlakken in het lichaam. De verzameling micro-organismen op een bepaalde plek wordt de microbiota genoemd. De term microbiom wordt gebruikt voor al het genetisch materiaal van deze micro-organismen. Elke plek in het lichaam heeft een eigen microbiom, een specifieke samenstelling van bacterieel DNA. Van het darm-microbiom weten we dat het gezond is om een heel divers microbiom te hebben met veel verschillende bacteriële species. Het vaginaal microbiom is daarentegen is helemaal niet divers. Meestal zijn er één of twee verschillende soorten bacteriën aanwezig, *Lactobacillus* species, ook wel melkzuurbacteriën genoemd. Als er geen Lactobacillen aanwezig zijn, bestaat de microbiota uit verschillende bacteriën, die geassocieerd zijn met bacteriële vaginose. De laatste jaren is het steeds makkelijker en goedkoper geworden om het microbiom te onderzoeken met *next generation sequencing*. Uit

deze onderzoeken blijkt dat in het vaginale microbiom meestal uit één van de vijf verschillende soorten Lactobacillen bestaat. Dit wordt gebruikt om het vaginaal microbiom in te delen in verschillende *Community State Types* (CST's), gekenmerkt door de grootste aanwezigheid van een specifieke soort *Lactobacillus* (CST I *L. crispatus*, CST II *L. gasseri*, CST III *L. iners*, CST V *L. jensenii*), of de afwezigheid daarvan (CST IV diverse microbiota).¹ Grootschalige onderzoeken laten zien dat een vaginaal microbiom zonder Lactobacillen vaak aanwezig is zonder klachten, met name bij zwarte mensen.^{1,2}

Relatie met vroeggeboorte en het immuunsysteem

Al decennia geleden werd de associatie tussen bacteriële vaginose en vroeggeboorte voor het eerst beschreven. Bacteriële vaginose, met name vroeg in de zwangerschap, is geassocieerd met een verhoogde kans op vroeggeboorte.³ Met sequencing is deze associatie bevestigd en genuanceerd. Een divers microbiom is geassocieerd met een verhoogde kans op vroeggeboorte.⁴⁻⁶ Echter lijken niet alle Lactobacillen geassocieerd te zijn met een goede uitkomst. Eén soort, *L. iners*, wordt vaker dan de andere Lactobacillen gevonden in een divers microbiom en is ook geassocieerd met vroeggeboorte.⁷ Daarentegen lijkt *L. crispatus* meestal geassocieerd met à terme geboorte.⁸ De andere twee soorten, *L. gasseri* en *L. jensenii*, komen veel minder voor, waardoor het lastig is hierover een uitspraak te doen. Echter geeft de wetenschappelijke literatuur niet een eenduidig beeld van de associatie tussen het vaginaal microbiom en vroeggeboorte wordt in veel studies geen associatie gevonden.

Er komt steeds meer aandacht voor de interactie tussen vagi-

nale bacteriën en het lokale mucosale immuunsysteem bij vroeggeboorte. In de vagina is er constante wisselwerking tussen bacteriën en immuuncellen. Verandering in signalering van het immuunsysteem lijkt een grote rol te spelen in de start van de baring, van een anti-inflammatoire naar een pro-inflammatoire omgeving.⁹ Meerdere studies demonstrenen een modulerend effect van immuunmarkers op de associatie tussen het vaginaal microbiom en vroeggeboorte. Een studie vond een associatie tussen het antimicrobiële peptide β -defensine en vroeggeboorte, die afhankelijk was van de samenstelling van het vaginaal microbiom.⁵ Een andere studie demonstreerde een associatie tussen vroeggeboorte en het complement systeem, wat sterker naar voren kwam bij vrouwen met een divers microbiom.¹⁰

Invloed van de populatie en interventies

Daarnaast lijkt ook de populatie die wordt onderzocht van invloed te zijn. De meeste vroeggeboortes in Nederland vinden plaats bij nullipara. Maar zwangeren met een eerdere vroeggeboorte hebben de hoogste kans op een vroeggeboorte. Recent is in Nederland de associatie tussen het vaginaal microbiom en vroeggeboorte onderzocht in beide populaties. In nullipara vonden we een verhoogd risico op vroeggeboorte bij vrouwen met voornamelijk *L. iners* of divers microbiom in het eerste trimester (ongepubliceerd), maar in een andere studie vonden we geen associatie tussen herhaalde vroeggeboorte en het vaginaal microbiom (ongepubliceerd). Echter waren in de tweede studie ook andere preventieve maatregelen van kracht, zoals screening en eventueel behandeling van bacteriële vaginose, progesterontoediening en cervixlengte-metingen. Desondanks is dit een interessant verschil, wat mogelijk kan bijdragen aan het toedienen van de juiste interventie in de populatie die hier het meeste baat bij heeft.

Ondanks het verband tussen vaginaal microbiom en vroeggeboorte, is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van interventies gericht op het veranderen van het microbiom die vroeggeboorte beogen te voorkomen. Studies die het effect van antibiotica voor bacteriële vaginose op vroeggeboorte hebben onderzocht, laten conflicterende resultaten zien. In 2011 liet een meta-analyse zien dat zwangeren met bacteriële vaginose, aangetoond middels microscopie en behandeld voor 22 weken zwangerschap met clindamycine, een lagere kans op vroeggeboorte hadden dan zwangeren die een placebo kregen.¹¹ Echter werd dit niet bevestigd in een Cochrane review en een recente grote gerandomiseerde studie.^{12,13} Andere interventies gericht op het vaginaal microbiom hebben meer potentie. Probiotica zijn veelbelovende middelen die het microbiom kunnen veranderen. Door strenge regelgeving in de Europese Unie zijn studies met vaginale probiotica lastig op te zetten. Echter laat een eerste kleine Britse studie een veelbelovend gunstig effect zien van vaginale *L. crispatus* probiotica op vroeggeboorte.¹⁴ Binnenkort volgen de resultaten van grotere studies. Daarnaast wordt er ook geëxperimenteerd met transplantatie van vaginale microbiota bij vrouwen met recidiverende bacteriële vaginose.¹⁵ Alhoewel dit nog niet in zwangeren is onderzocht, biedt ook deze interventie toekomstperspectief.

Toekomst

Concluderend, het vaginaal microbiom en vroeggeboorte zijn met elkaar geassocieerd en microbiële interventies bieden mogelijkheden voor preventie in de toekomst. Een divers microbiom en *L. iners* zijn geassocieerd met een verhoogde kans op vroeggeboorte. Mogelijk speelt deze associatie een grotere rol in nullipara dan in zwangeren met herhaalde vroeggeboorte. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen wat de rol is van de interactie tussen het mucosale immuunsysteem en vaginale bacteriën tijdens de zwangerschap en een (te vroege) baring. Ook zal de komende jaren meer duidelijk worden over de effectiviteit van vaginale probiotica in de zwangerschap en vaginale microbiota transplantatie ter preventie van vroeggeboorte.

Referenties

- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4680-7.
- Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181135.
- Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):139-47.
- DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-5.
- Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun*. 2019;10(1):1305.
- Goodfellow L, Verwijs MC, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, et al. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study. *BJOG*. 2021;128(13):2061-72.
- Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6.
- Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med*. 2019;25(6):1012-21.
- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5.
- Chan D, Bennett PR, Lee YS, Kundu S, Teoh TG, Adan M, et al. Microbial-driven preterm labour involves crosstalk between the innate and adaptive immune response. *Nat Commun*. 2022;13(1):975.
- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):177-90.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD000262.
- Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2171-9.
- Bayar E, MacIntyre DA, Sykes L, Mountain K, Parks TP, Lee PP, et al. Safety, tolerability, and acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (LACTIN-V) in pregnant women at high-risk of preterm birth. *Benef Microbes*. 2023;14(1):45-55.
- Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019;25(10):1500-4.

'Wat je niet weet, zie je niet'

A.L. van Gils arts-onderzoeker, gynaecologie & verloskunde

C.E. van Dijk arts-onderzoeker, gynaecologie & Verloskunde

dr. B. Koullali aios gynaecologie & verloskunde

prof. dr. E. Pajkrät gynaecoloog-perinatoloog, hoofd Verloskunde en Prenatale diagnostiek allen Amsterdam UMC

De incidentie vroeggeboorte <37 weken bij eenlingzwangerschappen is in afgelopen twintig jaar gedaald van 6,4% naar 5,0%; een significante daling die wordt toegekend aan enerzijds de implementatie van effectieve interventies, maar anderzijds waarschijnlijk ook door de multipale onderzoeken die momenteel lopen op het gebied van preventie van vroeggeboorte.¹⁻³

De belangrijkste pijler in vroeggeboortepreventie is het voorkomen van herhaalde spontane vroeggeboorte. In de huidige richtlijn *Preventie recidief spontane vroeggeboorte* wordt advies gegeven over progesterongebruik, primaire cerclages en cervixlengtemetingen voor een mogelijke secundaire, echogeleide indicatie voor een cerclage.⁴ Deze interventies worden aangeboden aan een populatie die als hoog-risico wordt bestempeld, overwegend vanwege een belaste voorgeschiedenis met een eerdere spontane vroeggeboorte en deze interventies hebben inmiddels hun weg gevonden naar meerdere richtlijnen.

Populatie at-risk

Een eerdere vroeggeboorte is per definitie een risicofactor die niet gevonden kan worden in een nullipara populatie. Hierdoor komt de zwangere bij afwezigheid van andere alarmerende risicofactoren niet primair in aanmerking voor preventieve screening (meten van de cervixlengte). Het paradoxale aan dit gegeven is dat de meeste vroeggeboortes zich in absolute aantallen juist voordoen in een nullipara populatie. In 2021 beviel in Nederland 6,8% (n= 5073) van de nullipara zwangeren van een eenling vóór een zwangerschapsduur van 37 weken versus 4,2% (n= 3837) van de multipara zwangeren.⁵ Binnen deze laatstgenoemde groep wordt het herhaalrisico voor vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte <37 weken op 23% geschat.⁶ Ondanks het gegeven dat vrouwen met een eerdere vroeggeboorte weliswaar een hoger relatief risico op een vroeggeboorte hebben, is de populatie nullipara zwangeren in kwantiteit vele malen groter. Derhalve zou nullipariteit op populatieniveau als minstens zo'n relevante risicofactor kunnen worden beschouwd, waardoor ook deze groep een target zou kunnen zijn voor vroeggeboortepreventie.

Vanzelfsprekend is nullipariteit een risicofactor die niet kan worden voorkómen, weggenomen of waartegen een behandeling bestaat, zoals dat bij eerdere curettages, roken en urineweginfecties wel het geval is. Juist daarom is het voor deze groep patiënten belangrijk de aanwezigheid van additionele risicofactoren te beoordelen, waarvoor wel bewezen effectieve preventieve interventies beschikbaar zijn. Oftewel: het meten van de cervixlengte. Een recentelijk verschenen studie uit

Israël toonde een significante daling van de vroeggeboortecijfers sinds de landelijke invoering van routinematige cervixlengtemetingen.⁸ Deze daling weerspiegelde zich in verschillende populaties, maar vooral in de nullipara populatie. Eerder vond van der Ven et. al. een vroeggeboorte-incidentie van 34,3% in een populatie van Nederlandse nullipara vrouwen met een cervixlengte ≤ 25 mm rond 20 weken, wat nogmaals het hoge risico benadrukt dat deze zwangeren gezien kunnen lopen.⁷ Deze studie naar de associatie tussen cervixlengte en vroeggeboorte is de afgelopen jaren herhaald in een populatie van ± 20.000 vrouwen in het kader van de Quadruple-P screening study, waarvan de data momenteel worden geanalyseerd.

'Implementatie van routinematig meten van de cervix lengte bij het SEO kan leiden tot een verdere vermindering van vroeggeboorte in Nederland'

Preventieve interventies in onderzoek

Om inzicht te krijgen in de effectiviteit van preventieve interventies is wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk. Maar ook andersom: via studies naar preventieve interventies kan ook beter inzicht worden verkregen in de onderliggende pathofysiologische mechanismes en waarom bepaalde interventies mogelijk meer of minder effectief zijn in bepaalde subgroepen. Zo kan men hypothetiseren dat een meerlingzwangerschap mogelijk meer baat heeft bij mechanische ondersteuning van de cervix en het onderste uterussegment (middels een cerclage of pessarium), dan een eenlingzwangerschap dat heeft. Deze onderzoeksvragen worden momenteel onderzocht in de nieuw gestarte TWIN-Cerclage studie (cerclage versus reguliere zorg) en de recentelijk beëindigde Quadruple-P studie (pessarium versus progesteron). Middels deze studies



Figuur 1. Overzicht preventieve interventies en studies

hopen we concreter een antwoord te vormen op de vraag welke preventieve interventies het beste werken, voor welke patiënt en op welk moment in de zwangerschap, en hopen we dichterbij het antwoord te komen waarom dat zo is. Eerder is dit gedaan in verschillende populaties, met verschillende cervixlengtes op verschillende momenten in de zwangerschap: de PROTWIN studie (ongeselecteerde meerlingen; pessarium versus reguliere zorg), APOSTEL-VI (eenlingen en meerlingen na een opname wegens dreigende vroeggeboorte; pessarium versus reguliere zorg), TRIPLE P studie (asymptomatische eenlingen met cervixlengte <30 mm; progesteron versus placebo) en de PC studie (eenlingen met vroeggeboorte in de voorgeschiedenis; pessarium versus cerclage). Zie figuur 1 voor een overzicht van de preventieve interventies en zowel lopende als afgeronde studies.

Wie niet kijkt, die niet vindt

Om uiteindelijk (kosten)effectieve interventies te realiseren die op populatieniveau leiden tot gezondheidswinst met ook oog op de stijgende zorgkosten, is het essentieel om deze interventies te toetsen en toe te passen in de juiste populatie. Hiertoe moeten we risicofactoren kennen, herkennen door ernaar te kijken en behandelen met bewezen effectieve interventies binnen deze specifieke populatie. Het gebruik van progesteron illustreert dit principe perfect: op populatieniveau heeft het algemeen gebruik van progesteron naar verwachting een weinig meetbaar effect op de vroeggeboortecijfers. Het is echter wel effectief in het voorkomen van vroege vroeggeboorte <34 weken in een zorgvuldig geselecteerde populatie, zoals een korte cervix of eerdere vroeggeboorte.⁹ Uit het vele onderzoek van de afgelopen jaren is gebleken dat de mechanismen die leiden tot een vroeggeboorte multifactorieel zijn. De onduidelijke onderlinge verhoudingen van risicofactoren maken een individuele risicoschatting op vroeggeboorte erg complex. Stukje bij beetje worden de mechanismen beter in kaart gebracht, waardoor interventies gericht

kunnen worden toegepast. Het resultaat hiervan weerspiegelt zich in het dalende vroeggeboortepercentage. De grootste uitdagingen in de preventie van spontane vroeggeboorte schuilen daarom op dit moment mogelijk niet eens in het kennen van alle risicofactoren, maar in de mogelijkheid om ze te herkennen zodat effectief gebleken interventies kunnen worden toegepast. Want hoe kan je iets herkennen, als je niet kijkt. Wie niet kijkt, die niet vindt.

Referenties

1. Schaaf JM, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Trends in preterm birth: Singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03010.x
2. van Zijl MD, Koullali B, Oudijk MA, et al. Trends in preterm birth in singleton and multiple gestations in the Netherlands 2008-2015: A population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;247:111-115. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.02.021
3. Klumper J, Oudijk MA, Ravelli AC. Trends in preterm birth in the Netherlands in 2011-2019: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(1). doi:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.11.351
4. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Preventie Recidief Spontane Vroeggeboorte Versie 1.0.; 2007.
5. PERINED. PERISTAT. 2022.
6. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6):1-7. doi:10.1136/bmjopen-2016-015402
7. Van Der Ven J, Van Os MA, Kazemier BM, et al. The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(11):1223-1234. doi:10.1111/aogs.12721
8. Maymon R, Pekar-Zlotin M, Meiri H, et al. Change in prevalence of preterm birth in Israel following publication of national guidelines recommending routine sonographic cervical-length measurement at 19-25 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(5):610-616. doi:10.1002/uog.26093
9. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021;397(10280):1183-1194. doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8

Aspirine & de preventie van (spontane) vroeggeboorte

dr. A.J.E.M.C. Landman *aios gynaecologie*
 prof. dr. M.A. Oudijk *gynaecoloog-perinatoloog*
 dr. M.A. de Boer *gynaecoloog-perinatoloog*
 allen Amsterdam UMC

Laaggedoseerde aspirine wordt wereldwijd toegepast voor de preventie van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Momenteel staat ter discussie of aspirine ook kan bijdragen aan de preventie van vroeggeboorte, de belangrijkste oorzaak van kindersterfte.

Het is bewezen dat laaggedoseerde aspirine gestart voor een amenorroeduur van 16 weken het risico op preterm-eclampsie en daarmee iatrogene vroeggeboorte reduceert.¹ Dit zou kunnen komen doordat aspirine de trombocyt aggregatie remt, waardoor de placentatie verbetert. Daarnaast zouden de anti-inflammatoire en immunomodulerende effecten ook kunnen bijdragen aan het effect.² Het gebruik van aspirine bij zwangere vrouwen met risicofactoren voor pre-eclampsie wordt door zowel de Nederlandse richtlijn als internationale richtlijnen geadviseerd

Aspirine voor vroeggeboorte

Studies laten zien dat aspirine profylaxe in de zwangerschap de incidentie van alle vroeggeboortes (spontaan en iatrogene) reduceert bij nullipara vrouwen en zwangere vrouwen met risicofactoren voor pre-eclampsie.^{1,3,4} Het belangrijkste bewijs wordt gevormd door de ASPIRIN studie waarin bijna 12.000 nullipara in lage- of middeninkomenslanden werden gerandomiseerd tussen aspirine (81 mg) en placebo.³ Er was 11% reductie van totale vroeggeboorte <37 weken (RR 0,89; 95%CI 0,81-0,98) en 25% reductie van vroeggeboorte <34 weken (RR 0,75; 0,61-0,93). Daarnaast was er 14% reductie in perinatale sterfte (RR 0,86; 95% CI 0,73-1,00). Er werd in deze studie alleen totale vroeggeboorte gerapporteerd en geen onderscheid gemaakt tussen iatrogene en spontane vroeggeboorte. Gezien verschillen in populatie zullen deze uitkomsten niet volledig generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse praktijk.

Het is belangrijk dat er replicatiestudies worden uitgevoerd in hoge-inkomenslanden die reeds aspirine toepassen voor de preventie van pre-eclampsie. Een recente meta-analyse liet ook een reductie zien in vroeggeboorte <34 weken bij nullipara vrouwen die aspirine gebruikten.⁵

Aspirine ter preventie spontane vroeggeboorte

Aanvankelijk werd gedacht dat de reductie in vroeggeboorte bij aspirinegebruik toe te schrijven was aan een reductie in iatrogene vroeggeboorte ten gevolge van pre-eclampsie en foetale groeirestrictie. Er zijn echter aanwijzingen dat aspirine ook spontane vroeggeboorte, na spontane start van de weeën of breken van de vliezen, zou kunnen voorkomen. Spontane vroeggeboorte kent een complexe en multifactoriële etiologie. Er is steeds meer bewijs dat uteroplacentaire insufficiëntie een rol zou kunnen spelen bij spontane vroeggeboorte en dat er hiermee een gedeeltelijke overlap zit in de pathofysiologie tussen pre-eclampsie en spontane vroeggeboorte. Bij spontane vroeggeboorte toont ongeveer een derde tot meer dan de helft van de placenta's tekenen van maternale malperfusie, en tevens laat een derde van de placentabedbi-opten een afwijkende transformatie van de spiraalarteriën zien.⁶⁻⁸ Daarnaast is er een associatie tussen een verhoogde weerstand in de aa. uterinae, een anti-angiogene profiel in het plasma en spontane vroeggeboorte.^{9,10} Tot slot zijn er aanwijzingen dat vrouwen die spontaan te vroeg zijn bevallen een verhoogd risico hebben op hypertensieve aandoeningen in volgende zwangerschappen, en dat zij een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten op latere leeftijd.¹¹⁻¹³ Diverse studies laten zien dat aspirine mogelijk een reductie geeft van spontane vroeggeboorte (tabel 1).

In de APRIL studie, uitgevoerd in 34 ziekenhuizen binnen het NVOG-consortium, werd aspirine 80 mg vergeleken met

Auteur	Design	N	Populatie	Medicatie	Type vroeggeboorte	Vroeggeboorte <37 weken OR (95%-CI)	Vroeggeboorte <34 weken OR (95%-CI)
Van Vliet ¹⁴	IPDMA	28.797	risico op pre-eclampsie	lage dosis aspirine vs placebo/non-treatment	spontaan	0,93 (0,86-0,996)	0,86 (0,76-0,99)
Andriko-poulou ¹⁵	RCT	2543	nullipara vrouwen	aspirine 60 mg vs. placebo	spontaan	1,04 (0,78-1,39)	0,43 (0,26-0,84)
Silver ¹⁶	RCT	720	1-2 immature partus in voorgeschiedenis	aspirine 81 mg vs. placebo	spontaan	0,51 (0,19-1,34)	-
Allshouse ¹⁷	RCT	1789	risico op pre-eclampsie	aspirine 60 mg vs. placebo	spontaan	0,88 (0,59-1,31)	-
Landman ¹⁸	RCT	387	spontane vroeggeboorte in voorgeschiedenis	aspirine 80 mg vs. placebo	spontaan + iatrogene	0,83 (0,58-1,20)	1,05 (0,56-1,98)

Tabel 1. Resultaten van studies naar effect van aspirine op de reductie van spontane vroeggeboorte.

placebo voor de preventie van vroeggeboorte van eenling-zwangerschappen <37 weken bij vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte.¹⁸ Er was een niet-significante trend richting minder spontane vroeggeboortes in de aspirinegroep (RR 0,83; 95% CI 0,58-1,20). Deze trend was sterker onder de therapietrouwe vrouwen met $\geq 80\%$ medicatie-inname (RR 0,77; 95% CI 0,48-1,25). Daarnaast liet een vooraf gedefiniëerde subgroepanalyse onder vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte ≤ 30 weken wel een significante reductie zien in het aantal vroeggeboortes. Dit zou een weerspiegeling kunnen zijn van verschillende onderliggende pathofysiologische processen bij een verschillende amenorroeduur waarbij aspirine wel of geen effect heeft. Hoewel de resultaten van de APRIL studie geen ondersteuning bieden om vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte te counsellen over aspirinegebruik, geven de studieresultaten voldoende aanleiding tot vervolgonderzoek naar deze behandeling.

Veiligheid aspirine

Het gebruik van aspirine in de zwangerschap wordt als veilig beschouwd voor moeder en pasgeborene.¹⁹ Over de langetermijneffecten van expositie in utero aan aspirine is echter weinig bekend. In een *systematic review* konden slechts twee gerandomiseerde studies uit de jaren '90 worden opgenomen, waarin follow-up werd gedaan van de kinderen op de leeftijd van achttien maanden aan de hand van vragenlijsten.²⁰ Er waren geen aanwijzingen voor nadelige effecten en een mogelijk voordeel voor de ontwikkeling. Momenteel voeren de ASPIRIN studie en de APRIL studie follow-up onderzoek uit naar de expositie aan aspirine of placebo op de leeftijd van respectievelijk drie en vier jaar.

Toekomst

Momenteel wordt de discussie gevoerd om aspirineprofylaxe te bespreken met alle zwangere vrouwen voor de preventie van totale vroeggeboorte. Het meeste bewijs hiervoor is bij nullipara vrouwen, waarbij het de kans op een vroeggeboorte <34 en <37 weken lijkt te verminderen.

Concluderend lijkt het indicatiegebied om aspirine te adviseren ter preventie van zwangerschapscomplicaties zich uit te breiden en verwachten we dat met het verschijnen van nieuwe studies het duidelijker wordt welke vrouwen hier het grootste voordeel van zullen hebben.

Referenties

- Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2019(10) (In eng). DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
- Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssièrè C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2020;40(5):519-527. (In eng). DOI: 10.1002/pd.5645.
- Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395(10220):285-293. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32973-3.
- Matei A, Saccone G, Vogel JP, Armson AB. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;236:224-239. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.022.
- Man R, Hodgetts Morton V, Devani P, Morris RK. Aspirin for preventing adverse outcomes in low risk nulliparous women with singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;262:105-112. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.017.
- Kelly R, Holzman C, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009;170(2):148-58. DOI: 10.1093/aje/kwp131.
- Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1063-9. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00838-x.
- Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1137-42. DOI: 10.1067/mob.2002.127720.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(12):1122-39. DOI: 10.3109/14767050902994838.
- Misra VK, Hobel CJ, Sing CF. Placental blood flow and the risk of preterm delivery. *Placenta* 2009;30(7):619-24. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.04.007.
- Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(3):253-63. DOI: 10.1177/2047487314566758.
- Janssen LE, de Boer MA, van Amesfoort JE, van der Voorn PJ, Oudijk MA, de Groot CJM. Spontaneous preterm birth with placental maternal vascular malperfusion is associated with cardiovascular risk in the fifth decade of life. *J Reprod Immunol* 2023;158:103951. (In eng). DOI: 10.1016/j.jri.2023.103951.
- Visser L, de Boer MA, Ravelli ACJ, Groen H, Mol BW, de Groot CJM. Increased incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women with a history of spontaneous preterm birth: A longitudinal linked national cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2020;22:59-63. (In eng). DOI: 10.1016/j.preghy.2020.05.011.
- van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):327-336. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001848.
- Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):399.e1-399.e6. (In eng). DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.011.
- Silver RM, Ahrens K, Wong LF, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):876-84. (In eng). DOI: 10.1097/aog.0000000000000736.
- Allshouse AA, Jessel RH, Heyborne KD. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2016;36(6):427-31. (In eng). DOI: 10.1038/jp.2016.3.
- Landman A, de Boer MA, Visser L, et al. Evaluation of low-dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour (the APRIL study): A multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2022;19(2):e1003892. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pmed.1003892.
- Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 2021;326(12):1192-1206. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2021.8551.
- Landman A, van Limburg Stirum EVJ, de Boer MA, et al. Long-term health and neurodevelopment in children after antenatal exposure to low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;267:213-220. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.010.

De abdominale cerclage: voor wie, wanneer en waar?

dr. N.B. Burger gynaecoloog, Amsterdam UMC

drs. N. Abdulrahman arts-onderzoeker afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam UMC

dr. J. van Drongelen gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc

dr. J.M.J. Cornette gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC

drs. C. Groenestein-Sondaal gynaecoloog, Erasmus MC

prof. dr. Y. Jacquemyn gynaecoloog, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

dr. J. van der Merwe gynaecoloog, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

prof. dr. M.A. Oudijk gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC

dr. M.A. de Boer gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC

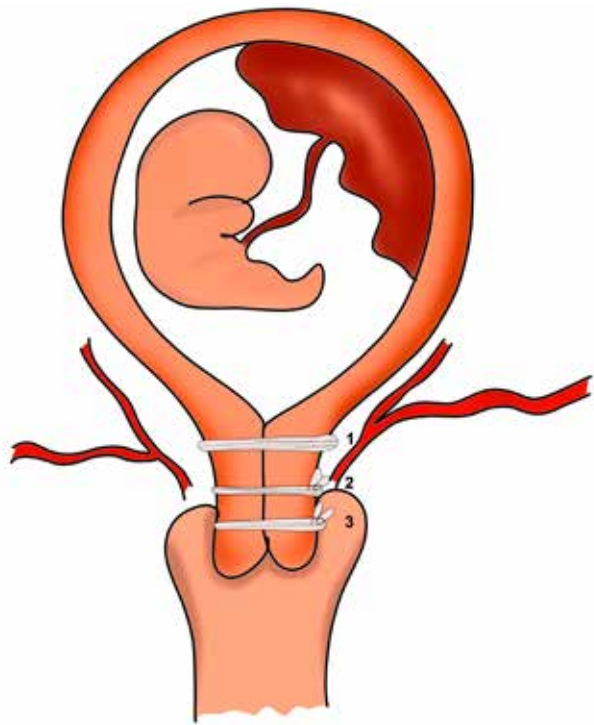
prof. dr. J.A.F. Huirne gynaecoloog, Amsterdam UMC

namens de werkgroep Abdominale Cerclage

Na een niet-succesvolle primaire of secundaire vaginale cerclage (gedefinieerd als vroeggeboorte <28 weken) is er een indicatie voor het plaatsen van een abdominale cerclage. In deze groep patiënten is de abdominale cerclage superieur aan de vaginale cerclage in het verminderen van vroeggeboorte <32 weken en in het reduceren van foetale sterfte in het tweede trimester van de zwangerschap. De rol van de abdominale cerclage bij patiënten met eerdere uitgebreide cervicale chirurgie (meerdere lisexcisies of conisatie(s)) bij wie het technisch niet mogelijk is om een vaginale cerclage te plaatsen is vooralsnog onduidelijk. Om onder andere deze vraag te beantwoorden is de (Laparoscopische) Abdominale Cerclage Database (LACED) studie opgezet. Helpt u mee met het beantwoorden van deze vraag met uw verwijzing van patiënte naar een van de participerende centra?

Een abdominale cerclage wordt meestal geplaatst na een eerdere niet-succesvolle vaginale cerclage. De waarde van de abdominale cerclage is door de MAVRIC trial in het Verenigd Koninkrijk uitgebreid op de kaart gezet.¹ In deze studie werden patiënten geïncludeerd die een eerdere primaire of secundaire vaginale cerclage hadden gehad die niet succesvol was (gedefinieerd als vroeggeboorte <28 weken). Er werd geloot tussen een primaire lage vaginale cerclage, hoge vaginale cerclage of een abdominale cerclage (figuur 1).

Deze multicenter randomised controlled trial (RCT) toonde dat de abdominale cerclage superieur was in het verminderen van vroeggeboorte <32 weken; 8% in de groep patiënten met abdominale cerclage versus 33% in de groep patiënten met lage vaginale cerclage (RR 0,23 95% CI 0,07-0,76 $p=0,0078$) en 38% in de groep patiënten met hoge vaginale cerclage (RR 0,2 95% CI 0,063-0,64 $p=0,0024$). De *number needed to treat* (NNT) om één vroeggeboorte te voorkomen met een abdominale cerclage was 3,9 (95% CI 2,2-13,3) en 3,2 (95% CI 2,0-7,4) in vergelijking met lage en hoge vaginale cerclage, respectievelijk. Ook was de abdominale cerclage superieur in het verminderen van foetale sterfte in het tweede trimester van de zwangerschap; 3% in de groep patiënten met abdominale cerclage versus 21% in de groep patiënten met lage vaginale cer-



Figuur 1. Typen cerclage. 1 = abdominale cerclage, 2 = hoge vaginale cerclage, 3 = lage vaginale cerclage). Afbeelding: dr. R. de Leeuw, gynaecoloog Amsterdam UMC

clage (RR 0,12 CI 0,016-0,93 $p=0,02$) en 18% in de groep patiënten met hoge vaginale cerclage. NNT om één foetale sterfte te voorkomen was 5,4 (95% CI 2,9-26).

De resultaten van de MAVRIC trial hebben geleid tot aanpassing van de nieuwe richtlijn *Preventie (recidief) spontane vroeggeboorte* van de NVOG die momenteel wordt gefinaliseerd.

Retrospectieve cohortstudie

Een eerdere niet-succesvolle vaginale cerclage is momenteel de enige bewezen indicatie voor een abdominale cerclage. Maar wat te doen bij patiënten met eerdere uitgebreide cervicale chirurgie, zoals meerdere lisexcisies of conisatie(s),

waarbij nauwelijks of geen intravaginaal deel van de cervix aanwezig is en het technisch niet (goed) mogelijk is om een vaginale cerclage te plaatsen? Voor deze groep vrouwen, met of zonder eerdere foetale sterfte in het tweede trimester, is geen RCT beschikbaar. Recent hebben wij vanuit het Amsterdam UMC in samenwerking met het Brigham and Women's Hospital (Boston, Verenigde Staten) een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd. Hierin beschrijven wij 250 patiënten met een preconceptionele laparoscopische abdominale cerclage.³ Patiënten werden onderverdeeld in drie groepen op basis van de indicatie van de laparoscopische abdominale cerclage: een eerdere niet succesvolle vaginale cerclage, uitgebreide cervicale chirurgie (meerdere lixexcisies, conisatie of trachelectomie) en overig. Van de 68 patiënten met indicatie eerdere cervicale chirurgie beviel 92,3% >34 weken en trad er geen foetale sterfte in het tweede trimester op.

Het is momenteel niet duidelijk of een abdominale cerclage voor deze groep patiënten geïndiceerd is. Indien een patiënt nooit eerder zwanger is geweest, is het risico op vroeggeboorte door cervixinsufficiëntie aannemelijk, maar hier is beperkte literatuur over.^{4,5}

LACED studie

Om antwoord te krijgen op onder andere deze belangrijke kennislacune hebben wij de (Laparoscopische) Abdominale Cerclage Database (LACED) studie opgezet vanuit onze Nederlands-Vlaamse samenwerking 'Abdominale Cerclage'. Het doel van deze samenwerking is om de patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek voor deze selecte groep patiënten te optimaliseren. Het Amsterdam UMC, Erasmus MC, Universitair ziekenhuis Antwerpen en Universitaire ziekenhuizen Leuven bieden patiënten de mogelijkheid voor een laparoscopisch geplaatste abdominale cerclage (figuur 2), bij voorkeur preconceptioneel of laparotomische abdominale cerclage in het Radboudumc bij 13-14 weken zwangerschap.

In de LACED studie vragen wij alle patiënten in participerende



Figuur 2a. Laparoscopische abdominale cerclage



Figuur 2b. Laparoscopische abdominale cerclage

centra die in aanmerking komen voor een abdominale cerclage - ongeacht de uiteindelijke keuze van de patiënte - om deel te nemen in deze studie. Dit zijn patiënten met een eerdere niet succesvolle vaginale cerclage of patiënten bij wie een vaginale cerclage technisch niet mogelijk is door (meerdere) lixexcisies, conisatie of trachelectomie. Op deze manier kunnen wij alle patiënten die geïnformeerd worden over een abdominale cerclage, prospectief vervolgen, inclusief de patiënten die géén abdominale cerclage wensen en kiezen voor een expectatief beleid (zonder cerclage) of (opnieuw) een vaginale cerclage wensen. In de LACED studie verzamelen wij naast data over de indicatie, chirurgische ingreep en de uitkomst van een eventuele zwangerschap, ook enkele vragenlijsten over onder andere de factoren die voor de patiënten hebben bijgedragen aan de beslissing voor de vaginale of abdominale cerclage, de informatievoorziening over de cerclage en hoe patiënten de consequenties van de keuze voor een vaginale of abdominale cerclage beschouwen. Tevens biedt dit de mogelijkheid om voor, tijdens en na de zwangerschap de cervix en de eventuele positie van de cerclage echoscopisch te beoordelen. Hiermee hopen wij in de toekomst voorspellende parameters voor de obstetrische uitkomst te kunnen identificeren. De vraag wie voordeel kan hebben van een abdominale cerclage en bij wie deze ingreep niet nodig is kunnen we alleen met voldoende geïncludeerde patiënten beantwoorden. Hiermee hebben we uw hulp nodig!

Centralisatie van specifieke zorg

Gezien de kleine aantallen patiënten, de technische leercurve in het plaatsen van de abdominale cerclage¹ en de mogelijk complexe counseling ten aanzien van de indicatie stellen wij centralisatie van deze specifieke zorg voor. Ziet u een patiënte met een verhoogd risico op cervixinsufficiëntie na meerdere lixexcisies of conisatie of een patiënte met een eerdere niet succesvolle vaginale cerclage? U kunt patiënten verwijzen naar een van onze centra voor counseling over de abdominale cerclage en mogelijke inclusie in de LACED studie. Op deze manier zullen wij meer kennis verkrijgen over welke patiënten voordeel hebben van de abdominale cerclage en bij wie deze interventie niet geïndiceerd is.

Referenties

- Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, David AL, Girling J et al. 'MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage.' *Am J Obstet Gynecol* 2020;222 (3):261.e1-261.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.040
- Regioprotocol Preventie Spontane Vroeggeboorte. <https://werkgroepen.kennisnetgeboortezorg.nl/?file=33735&m=1580381020&action=file.download>
- Abdulrahman N, Burger NB, Maghsoudlou P, Einarsson JI, Huirne JAF, 2023. 'Favorable surgical and obstetric outcomes in pre- and postconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a large multicenter cohort study.' Under Review *American Journal of Obstetrics and Gynecology Maternal Fetal Medicine*.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. 'Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis.' *BMJ* 2016;354:i3633. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i3633>
- Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. 'Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis.' *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2019 Jan;39(1):74-81. doi: 10.1080/01443615.2018.1463206

Prenatale counseling bij dreigende extreme vroeggeboorte

dr. R. Geurtzen *Amalia kinderziekenhuis, neonatologie, Radboudumc Nijmegen*

dr. E.J.T. Verweij *afdeling obstetrie en gynaecologie, foetale therapie, LUMC*

dr. M. Hogeveen *Amalia kinderziekenhuis, neonatologie, Radboudumc Nijmegen*

Wanneer sprake is van dreigende extreme vroeggeboorte op de grens van levensvatbaarheid, worden ouders betrokken bij behandelbeslissingen. In Nederland geldt sinds 2010 een ondergrens voor het aanbieden van actieve opvang van 24^{0/7} weken amenorroeduur (AD). Bij beslissingen over het behandelen van pasgeborenen van 24 en 25 weken AD is instemming van ouder(s) vereist. Prenatale counseling is dus essentieel. In de afgelopen jaren is veel onderzoek verricht naar prenatale counseling en besluitvorming.

Ook indien de Nederlandse behandelrichtlijn extreme vroeggeboorte in de (nabije) toekomst verandert, zal er hoogstwaarschijnlijk een 'grijze zone' bestaan. Een grijze zone, waarin de kansen voor het extreem vroeggeboren kind niet zo evident slecht zijn dat alleen palliatieve comfort care gerechtvaardigd is, maar ook niet zo goed dat sowieso actieve opvang zal plaatsvinden. Achtereenvolgens zijn de volgende multidisciplinaire en multicenter studies in Nederland verricht naar counseling en besluitvorming, waarvan we de belangrijkste bevindingen bespreken:

- 2012-2017: de PreCo studies (Prenatale Counseling in extreme prematurity),
- 2017-2023: de CODA studies (prenatal COounseling with help of a patient Decision Aid in imminent extreme premature labour),
- 2020-nu: de TINY studies (Towards INdividualized care for the Youngest').

Nederlandse artsen & ouders (PreCo, CODA)

Tussen 2012 en 2015 is onderzoek verricht met behulp van zowel vragenlijsten^{1,2} (n= 122) als interviews³ (n= 35) onder Nederlandse neonatologen en perinatologen van alle NICU centra. Beslissingen over palliatieve comfort care of actieve opvang zou volgens 95% van de deelnemers conform 'gedeelde besluitvorming' moeten gebeuren. Uit de interviews bleek echter dat men niet altijd wist wat dat in de praktijk inhoudt, er bleken ook misvattingen te bestaan. Artsen bleken daarnaast verschillende mortaliteitscijfers te noemen. Uitgaande van een casus van een dreigende eenlinggeboorte bij 24 weken met een normaal gewicht, gebruikten sommige artsen nooit getallen, en wanneer er wel getallen gebruikt werden, varieerde het genoemde risico op overlijden tussen 20% en 90%. Er bleek behoefte aan ondersteunend materiaal voor de prenatale counseling en besluitvorming.

In 2015 en 2016 zijn ouders die een geboorte bij 24 weken zwangerschap hadden meegemaakt, bevraagd in interviews

(n= 61)^{4,5} en vragenlijsten (n= 13).⁶ Alle ouders wilden informatie over mortaliteit, 80% wilde daar ook graag getallen bij horen. Ouders gaven aan graag ondersteunend materiaal te willen naast het gesprek. De meeste prenatale beslissingen voor actieve opvang of palliatieve comfort care werden ervaren als beslissingen gemaakt door arts en ouders samen (61%). Voor 20% van de ervaren ouders was het echter niet duidelijk dat er een beslissing te nemen was, waar zij een stem in hadden kunnen hebben. Ouders wilden gedeelde besluitvorming, maar verschilden in de gewenste uitwerking daarvan. Sommige ouders wilden zelf een beslissing nemen, anderen wilden dat de arts - na input over wat belangrijk was voor hen - een beslissing nam. Overigens waren in het cohort weinig aanwijzingen voor zogenaamde *decisional conflict of decisional regret* onder ouders.⁵ Recenter (2017 en 2018) werd in de CODA studie vastgesteld dat zowel zorgverleners als ouders een hoge mate van gedeelde besluitvorming ervoeren bij prenatale-counselingsgesprekken (SDM-Q-9 mediane score van 82,2 (schaal 0-100)). Ook in dat cohort was er nauwelijks *decisional conflict* en *decisional regret*.⁷

Leidraad voor de praktijk (PreCO)

In 2016 en 2017 werd een landelijke leidraad met aanbevelingen voor de prenatale counseling bij extreme vroeggeboorte ontwikkeld.⁸ Via een Delphi-consensusmethode, met betrokkenheid van neonatologen, perinatologen en ouders van alle NICU-centra, werden aanbevelingen ontwikkeld voor zowel de organisatie, inhoud, besluitvorming als stijl van de prenatale counseling. Ook werden handvatten voor het personaliseren van het gesprek opgenomen. De beroepsverenigingen (NVK, NVOG) en de patiëntvereniging (Vereniging ouders van couveusekinderen, nu Care4neo) ondersteunen de leidraad (te vinden via leidraden op de NVOG-website). De praktische uitleg van gedeelde besluitvorming van professor Stiggelbout et al⁹ is als basis gebruikt voor de adviezen rondom gedeelde besluitvorming (figuur 1). Deze figuur beoogt niet volledig te zijn, maar wel onderdelen te beschrijven met een aantal voorbeeldformuleringen.

Keuzehulp extreme vroeggeboorte (CoDa)



Op basis van de leidraad is in 2019 de keuzehulp extreme vroeggeboorte ontwikkeld, als voorbereiding en/of aanvulling op het counselingsgesprek. Deze kan gebruikt worden door ouders als er een besluit te nemen valt over (dreigende) spontane geboorte van 24^{+0/7-6/7} week en is te



Figuur 1: gedeelde besluitvorming bij dreigende extreme vroeggeboorte - praktische handvatten

vinden op www.keuzehulpvroeggeboorte.nl. De keuzehulp werd in de meerdere rondes en samen met betrokkenen ontwikkeld, aangepast en getest en voldoet aan internationale kwaliteitscriteria.¹⁰ Er is recent een implementatiestudie afgerond waarvan de resultaten momenteel geanalyseerd worden.

Recente bevindingen vanuit zorgverleners, volwassen prematuur geboren en ervaren ouders (TINY)

In de TINY studies zijn (n= 769) perinatale zorgverleners bevraagd (TINY 0, 2020, 2021)^{11,12}, focusgroepen met (n= 23) volwassen prematuur geboren en gehouden (TINY 1, 2022) en (n= 19) interviews met ervaren ouders (TINY 2, 2022 en 2023) afgenomen. Scoping reviews van internationale literatuur werden gebruikt als basis.^{13,14} Ervaren ouders waren lid van het onderzoeksteam¹⁴ en deelden hun persoonlijke verhaal.¹⁵ De onderzoeksvragen gaan over gewenste richtlijnen bij

extreme vroeggeboorte, personalisatie en persoonlijke waarden in prenatale behandelbeslissingen. De TINY 0 studie wijst onder andere uit dat zorgverleners beide behandelopties (actieve opvang en palliatieve comfort care) als gelijkwaardig wens te bespreken met ouders conform gedeelde besluitvorming. Echter, er is nog discussie over het al dan niet expliciet bespreken van een voorwaardelijke intensive care-behandeling en ook over welke relevante langetermijntuitkomsten in de besluitvorming mee moeten wegen.¹² De TINY 1 studie laat zien dat personalisatie in de informatievoorziening, besluitvorming en opbouwen van relaties tussen ouders en zorgverleners essentieel is.¹⁶ Langetermijneffecten op het kind en het gezin tot en met de volwassenleeftijd werden belangrijk gevonden voor de prenatale besluitvorming (ongepubliceerd). De resultaten van de TINY 2 studie worden momenteel geanalyseerd.

Richting de toekomst

Momenteel wordt de landelijke richtlijn uit 2010 *Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte* gereviseerd. Zowel de leidraad als de keuzehulp zullen een update moeten krijgen mocht het landelijke beleid veranderen, hierin moeten ook de nieuwste bevindingen uit de bovenstaande Nederlandse studies verwerkt worden. Een grijze zone waarin wij als artsen samen met ouders een besluit moeten nemen zal blijven bestaan. De bevindingen uit de bovenstaande studies kunnen bijdragen aan een zo optimaal mogelijke prenatale counseling en besluitvorming.

Referenties

- Geurtzen R, Van Heijst A, Hermens R, et al. Preferred prenatal counseling at the limits of viability: a survey among Dutch perinatal professionals. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):7. DOI: 10.1186/s12884-017-1644-6.
- Geurtzen R, Draaisma J, Hermens R, et al. Perinatal practice in extreme premature delivery: variation in Dutch physicians' preferences despite guideline. *Eur J Pediatr* 2016;175(8):1039-46. DOI: 10.1007/s00431-016-2741-7.
- Geurtzen R, van Heijst A, Draaisma J, et al. Professionals' preferences in prenatal counseling at the limits of viability: a nationwide qualitative Dutch study. *Eur J Pediatr* 2017;176(8):1107-1119. DOI: 10.1007/s00431-017-2952-6.
- Geurtzen R, Draaisma J, Hermens R, et al. Various experiences and preferences of Dutch parents in prenatal counseling in extreme prematurity. *Patient Educ Couns* 2018;101(12):2179-2185. (In English). DOI: 10.1016/j.pec.2018.07.003.
- Geurtzen R, Draaisma J, Hermens R, et al. Prenatal (non)treatment decisions in extreme prematurity: evaluation of Decisional Conflict and Regret among parents. *J Perinatol* 2017;37(9):999-1002. DOI: 10.1038/jp.2017.90.
- Geurtzen R, van Heijst A, Draaisma J, et al. Prenatal counseling in extreme prematurity - Insight into preferences from experienced parents. *Patient Educ Couns* 2019;102(8):1541-1549. DOI: 10.1016/j.pec.2019.03.016.
- Geurtzen R, van den Heuvel JFM, Huisman JJ, Lutke Holzik EM, Bekker MN, Hogeveen M. Decision-making in imminent extreme premature births: perceived shared decision-making, parental decisional conflict and decision regret. *J Perinatol* 2021;41(9):2201-2207. DOI: 10.1038/s41372-021-01159-7.
- Geurtzen R, van Heijst AFJ, Draaisma JMT, et al. Development of Nationwide Recommendations to Support Prenatal Counseling in Extreme Prematurity. *Pediatrics* 2019;143(6). DOI: 10.1542/peds.2018-3253.
- Stiggelbout AM, Pieterse AH, De Haes JC. Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. *Patient Educ Couns* 2015;98(10):1172-9. DOI: 10.1016/j.pec.2015.06.022.
- van den Heuvel JFM, Hogeveen M, Lutke Holzik M, van Heijst AFJ, Bekker MN, Geurtzen R. Digital decision aid for prenatal counseling in imminent extreme premature labor: development and pilot testing. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022;22(1):7. DOI: 10.1186/s12911-021-01735-z.
- Verweij EJ, De Proost L, Hogeveen M, Reiss IKM, Verhagen AAE, Geurtzen R. Dutch guidelines on care for extremely premature infants: Navigating between personalisation and standardization. *Semin Perinatol* 2022;46(2):151532. DOI: 10.1016/j.semperi.2021.151532.
- Geurtzen R, De Proost L, Verhagen AAE, Reiss IKM, Hogeveen M, Verweij EJ. Dutch professionals' discussion preferences with the parents of extremely premature infants varied, but the trend was towards shared decision-making. *Acta Paediatr* 2023;112(6):1200-1208. DOI: 10.1111/apa.16721.
- De Proost L, Geurtzen R, Ismaili M'hamdi H, Reiss IKM, Steegers EAP, Verweij EJ. Prenatal counseling for extreme prematurity at the limit of viability: A scoping review. *Patient Educ Couns* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.10.033i>.
- de Boer A, de Vries M, Berken DJ, et al. A scoping review of parental values during prenatal decisions about treatment options after extremely premature birth. *Acta Paediatr* 2023;112(5):911-918. DOI: 10.1111/apa.16690.
- Berken DJ, van Dam H. How we handled our son's birth at the limits of viability after an unexpected pregnancy. *Acta Paediatr* 2023;112(5):931-933. DOI: 10.1111/apa.16692.
- De Proost L, de Boer A, Reiss IKM, et al. Adults born prematurely prefer a periviability guideline that considers multiple prognostic factors beyond gestational age. *Acta Paediatr* 2023. DOI: 10.1111/apa.16866.

ntog 23/7

Ontwikkeling van de kunstbaarmoeder

prof.dr. S.G. Oei MMC, Veldhoven, TU Eindhoven

Er wordt hard gewerkt aan de ontwikkeling van een kunstbaarmoeder (Artificial Womb and Artificial Placenta (AWAP) om met deze technologie de overlevingskansen en gezondheidsresultaten van extreem vroeggeboren kinderen te verbeteren. Wat zijn recente ontwikkelingen en toekomstige uitdagingen?

Extreem vroeggeboren kinderen, geboren vóór 28 weken zwangerschap, worden geconfronteerd met aanzienlijke medische uitdagingen. De huidige standaard van de neonatale intensieve zorg heeft de overlevingskansen verhoogd, maar deze kinderen lopen nog steeds een verhoogd risico op

levenslange gezondheidsproblemen. In een recent Nederlands follow-up onderzoek van extreem vroeggeboren kinderen (24 tot 27 weken), heeft 66% overleefd en blijkt 38% van die overlevende kinderen op de leeftijd van twee jaar een min of meer ernstige beperking te hebben.¹ De ontwikkeling van de kunstbaarmoeder (Artificial Womb and Artificial Placenta (AWAP) als alternatief voor de huidige couveuse biedt nieuwe hoop voor deze kwetsbare populatie.

Ontwikkeling van de Kunstbaarmoeder

De kunstbaarmoeder is een baanbrekende technologie die een externe, gecontroleerde omgeving creëert, ontworpen

om de voorwaarden in de baarmoeder na te bootsen. Experimenten met dierenmodellen hebben aangetoond dat foetussen in een kunstbaarmoeder kunnen groeien en zich ontwikkelen. Kuwabara heeft in Japan in 1989 de eerste experimenten van zes geitenfoetussen beschreven die gemiddeld 146 uur in een vloeistofomgeving in leven konden worden gehouden.² Door complicaties zoals decompensatio cordis, infectie en hersenbloedingen lukte het echter niet om een langdurende stabiele situatie te creëren.

In 2017 hebben Partridge en Flake in de Verenigde Staten de eerste succesvolle experimenten met premature lammeren beschreven, waarin het lukte om alle acht foetussen gedurende vier weken door te laten rijpen en te laten groeien in een vloeistofomgeving.³ De complicaties die eerder waren beschreven traden niet meer op. Het foetale hart decompenseerde niet meer, doordat gebruik werd gemaakt van een kunstplacenta met een lage weerstand en een klein bloedvolume. Infecties traden niet meer op doordat er, in tegenstelling tot de opstelling van Kuwabara waarbij de foetus in een open aquarium lag, gebruik werd gemaakt van een gesloten systeem met een plastic biobag. Tenslotte werd besloten om geen gebruik meer te maken van een externe pomp om de circulatie te ondersteunen, omdat daarvoor te veel antistolling nodig is met het risico op hersenbloedingen bij de premature foetus. Het foetale hart blijkt over voldoende pompfunctie te beschikken, mits de weerstand in het systeem laag genoeg is en het bloedvolume niet te groot is.

Niet lang na de succesvolle experimenten in de Verenigde Staten bleken ook andere groepen in de wereld erin te slagen om in dierexperimenteel onderzoek bij lammetjes de experimenten te herhalen, waaronder de Japanse groep in samenwerking met Australië.⁴

Discussie

Ondanks het vroege succes, moet de kunstbaarmoeder nog worden geperfectioneerd voor menselijk gebruik. Uitdagingen liggen in de delicate balans van voedingsstoffen, hormonen en groeifactoren, het verkleinen van het bloedvolume van de kunstplacenta en het minimaliseren van heparinegebruik ter voorkoming van hersenbloedingen.

Verdere ethische overwegingen moeten ook worden uitgewerkt. De ethische discussie wordt vertroebeld doordat twee begrippen door elkaar heen gebruikt worden. Het ene begrip betreft complete ectogenese en het andere betreft opvang van premature foetussen in een fysiologische omgeving die op de baarmoeder lijkt. Complete ectogenese is een alternatief voor zwangerschap in een menselijk lichaam en opvang van prematuur geboren foetussen is een alternatief voor opvang in een conventionele couveuse. Daar waar complete ectogenese tot veel discussie aanleiding geeft, lijkt een couveuse 2.0 minder controversieel.⁵ Wel zal nog een ethische discussie gevoerd moeten worden over het pad dat gevolgd moet worden over de wijze waarop het eerste humane experiment plaats kan vinden.^{6,7}

In Eindhoven wordt in het Europese Horizon 2020 FET Open programma door middel van realistische simulatiemodellen geprobeerd om te voorspellen hoe de dierexperimenten vertaald kunnen worden naar de menselijke foetus.⁸ Hierbij

wordt gebruikgemaakt van hybride simulatiemodellen, waarbij een fysiek model wordt gecreëerd met een *digital twin* model gebaseerd op proefdierexperimenten en fysiologische kennis als basis. Er is in dit project een nieuwe AWAP ontwikkeld met een kunstbaarmoeder, die meer lijkt op een echte baarmoeder en gebruikt zou kunnen worden in de klinische praktijk, en een kunstplacenta die mee kan groeien met de foetus. Ook is er een methode ontwikkeld om de foetus vanuit de baarmoeder naar de AWAP over te brengen.

Conclusie

Hoewel er nog aanzienlijke obstakels zijn, biedt de ontwikkeling van de kunstbaarmoeder een veelbelovende weg voor de zorg voor extreem vroeggeboren kinderen. Het potentieel om de gezondheidsresultaten en levenskwaliteit voor deze kinderen te verbeteren, maakt het onderzoek naar en ontwikkeling van deze technologie een dringende prioriteit.

Referenties

1. van Beek PE, Rijken M, Broeders L, Ter Horst HJ, Koopman-Esseboom C, de Kort E, Laarman C, Mulder-de Tollaer SM, Steiner K, Swarte RM, van Westering-Kroon E, Oei SG, Leemhuis AG, Andriessen P; EPI-DAF study group. Two-year neurodevelopmental outcome in children born extremely preterm: the EPI-DAF study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:467-474.
2. Kuwabara Y, Okai T, Kozuma S, Unno N, Akiba K, Shinozuka N, Maeda T, Mizuno M. Artificial placenta: long-term extrauterine incubation of isolated goat fetuses. *Artif Organs.* 1989;16:527-31.
3. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, McGovern PE, Mejjaddam AY, Vrecenak JD, Mesas-Burgos C, Olive A, Caskey RC, Weiland TR, Han J, Schupper AJ, Connelly JT, Dysart KC, Rychik J, Hedrick HL, Peranteau WH, Flake AW. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun.* 2017;8:15112.
4. Usuda H, Watanabe S, Saito M, Saito M, Nakazawa K, Kagawa N, et al. Successful maintenance of key physiological parameters in preterm lambs treated with ex vivo uterine environment therapy for a period of 1 week. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:452.
5. De Bie FR, Kim SD, Bose SK, Nathanson P, Partridge EA, Flake AW, Feudtner C. Ethics Considerations Regarding Artificial Womb Technology for the Fetotate. *Am J Bioeth.* 2023;23:67-78.
6. Kukora SK, Mychaliska GB, Weiss EM. Ethical challenges in first-in-human trials of the artificial placenta and artificial womb: not all technologies are created equally, ethically. *J Perinatol.* 2023 Jul 3. doi: 10.1038/s41372-023-01713-5. Epub ahead of print.
7. van der Hout-van der Jagt MB, Verweij EJT, Andriessen P, de Boode WP, Bos AF, Delbressine FLM, Eggink AJ, Erwich JJHM, Feijs LMG, Groenendaal F, Kramer BWW, Lely AT, Loop RFAM, Neukamp F, Onland W, Oudijk MA, Te Pas AB, Reiss IKM, Schoberer M, Scholten RR, Spaanderman MEA, van der Ven M, Vermeulen MJ, van de Vosse FN, Oei SG. Interprofessional Consensus Regarding Design Requirements for Liquid-Based Perinatal Life Support (PLS) Technology. *Front Pediatr.* 2022 ;9:793531.
8. Perinatal Life Support: Integration of Enabling Technologies for Clinical Translation. Horizon 2020 Future Emerging Technologies Open Project. <https://cordis.europa.eu/project/id/863087>

Internationaal samenwerkingsverband van (jonge) onderzoekers: I-SPY International Spontaneous Preterm birth Young Investigators

dr. J. van 't Hooft *gynaecoloog, Tergooi MC, Hilversum; voorzitter I-Spy*

dr. I. Dehaene *gynaecoloog, Universitair Ziekenhuis Gent, België; voorzitter I-Spy*

dr. F.J.R. Hermans *fellow perinatologie, Amsterdam UMC; voorzitter werkgroep cervixlengte I-Spy*

In acht jaar tijd hebben jonge onderzoekers uit tien verschillende Europese landen elkaar weten te vinden om onderzoek naar het voorkomen van vroeggeboorte uit te voeren. Binnen het platform van het tweejaarlijks terugkomende European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC) hebben deze onderzoekers elkaar kunnen inspireren en nieuwe projecten gestart.

Wetenschappelijk onderzoek heeft tot doel relevante klinische vragen te beantwoorden die de gezondheid van een patiënt of een groep patiënten ten goede komen. In de praktijk wordt wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd door een team van senior onderzoekers (hoogleraren en postdocs), junior onderzoekers (promovendi, wetenschappelijke stage studenten), researchverpleegkundigen en clinici die nauw samenwerken. Onderzoeksactiviteiten worden dikwijls uitgevoerd binnen één centrum, maar ook in multicenter (nationaal consortium) verband.

Grote internationale samenwerkingen zijn in opmars. Internationale samenwerking kan helpen om voldoende power te behalen voor klinisch relevante uitkomstmaten. Met name voor een ziekte met complexe pathofysiologie zoals spontane vroeggeboorte waarbij klinisch relevante uitkomstmaten zeldzaam zijn (neonatale sterfte, voorkomen van onder andere respiratoire, neurologische en gastro-intestinale morbiditeit op korte en lange termijn). In een tijd die wordt gekenmerkt door budgetbeperkingen, hebben we de verantwoordelijkheid om efficiëntere en effectievere onderzoeksprojecten te leiden. Momenteel bestaan internationale netwerken voornamelijk uit senior onderzoekers en deelname door junior onderzoekers is ongebruikelijk. In de komende decennia zal de huidige generatie junior onderzoekers echter evolueren tot de volgende generatie senior onderzoekers, daarom zou een vroege betrokkenheid van junior onderzoekers binnen internationale samenwerkingsverbanden gunstig zijn voor de algehele onderzoeksinspanning.

Oprichting van I-SPY

In oktober 2015 hebben twee senior onderzoekers (professor Ben Mol, Monash University, Clayton, Victoria, Australië, en professor Bo Jacobsson, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Zweden) samen met een junior onderzoeker (Lina Bergman, Uppsala University Hospital, Zweden) een enquête gehouden om te evalueren of er interesse bestond om een platform te vormen voor junior onderzoekers. Dit platform zou

dan uitsluitend bestaan uit junior onderzoekers om vroegtijdige internationale samenwerking op het gebied van spontane vroeggeboorte te bevorderen.

Verschillende senior onderzoekers over de hele wereld werden benaderd om junior onderzoekers aan te bevelen die geïnteresseerd waren in deelname aan een eerste samenwerkingsproject. Zeven landen sloten zich aan bij het initiatief (België, Denemarken, Frankrijk, Nederland, Spanje, Verenigd Koninkrijk en Zweden). Tijdens de winter van 2015/2016 werden drie verschillende groepen gecreëerd met vertegenwoordigers van elk deelnemend land in elke groep. De groepen ontmoetten elkaar via digitale media en werkten aan drie verschillende thema's omtrent vroeggeboorte: tweelingzwangerschap, voorspelling van vroeggeboorte en tocolyse. Tijdens het tweede European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC) in mei 2016 in Göteborg, Zweden, ontmoetten de groepen elkaar persoonlijk en werd het werk in een speciale I-SPY sessie van het congres gepresenteerd.

Organisatie

Het netwerk is beperkt tot junior onderzoekers om de benaderbaarheid te behouden, ideeën te faciliteren en creatieve suggesties van junior onderzoekers te laten evolueren in de samenwerking. Er zijn naast de verschillende werkgroepen (op dit moment: biomarker-groep, cervixlengtegroep, infectiegroep en risico-factorengroep) ook een officiële steering-groep met een voorzitter, vicevoorzitter, secretaris en vertegenwoordiger van de verschillende werkgroepen. Elke twee maanden komen deze groepen digitaal bijeen. Er is een officiële website, www.ispyresearchers.com.

Er is nauw contact met de ESPBC-organisatie om te zorgen dat er elke twee jaar ruimte is voor een I-SPY sessie, en de mogelijkheid om elkaar te ontmoeten tijdens het congres (tijdens de lunchsessie) en buiten het congres (tijdens het I-SPY diner).

Wetenschappelijke output ISPY

Tocolyse. Is het nuttig om tocolyses langer dan 48 uur te geven? En is het nuttig om bij heropname voor dreigende vroeggeboorte opnieuw 48 uur tocolyses te geven? Deze werkgroep heeft een literatuurstudie uitgevoerd waarin acht verschillende Europese richtlijnen werd beoordeeld ten aanzien van deze twee vragen. Tevens werd in enquêtevorm gekeken wat de werkelijke klinische praktijk was uit deze landen.¹ De resultaten zijn te zien in de tabel 1.

Tabel 1. Uit artikel van Dehaene et al. Recommendations and practices concerning maintenance and repeated tocolysis in countries of I-SPY members¹

	Maintenance tocolysis		Repeated tocolysis	
	Guidelines	Practices ^a	Guidelines	Practices ^a
Belgium (KCE), ³¹ 2014	Not recommended <28 wk: consider nifedipine maintenance (14 d) if contractions reoccur	Yes	Not specified	Yes
Denmark ³² (DSOG), 2013	≥28 wk: not recommended <28 wk: consider if contractions reoccur	Yes	Not specified	Yes
Finland, 2011	Not specified	In individual cases	Not specified	Yes
France ³³ (CNGOF), 2016	Not recommended	Yes	Not specified	Yes
Holland (NVOG), 2011	Not recommended	No	Not recommended	Yes, if repeated steroids
Spain (SEGO)	Not recommended <	No	Not specified	Yes
Sweden ^b	Not recommended	In individual cases	Not recommended	In individual cases
United Kingdom (RCOG), 2011	Not recommended	No	Not specified	No

^a Evaluation of practices comes from our respective experience, we all are clinicians and experienced training within several hospitals, where we observed that practices are often in discrepancy with guidelines.

^b The Swedish Society of Obstetrics and gynecology (SFOG) has no specific guidelines. These data are based on local guidelines from the 6 university hospitals in Sweden.

Biomarkers. Hoe accuraat is het gebruik van cervixlengte meting in combinatie met andere biomarkers (fibronectine, fFN), phosphorylated insuline-like growth factor binding protein-1 (pHIGFBP-1 ofwel Actim Partus®) en placental alpha microglobuline-1 (PAMG-1 ofwel Partosure®)? Deze werkgroep voerde een systematische review uit.² De belangrijkste conclusies waren dat slechts een beperkt aantal studies voldeden aan de klinische onderzoeksvraag, dat de afkapwaarden van de cervixlengte sterk verschilden tussen de studies en dat in het algemeen de predictieve waarde van deze testen laag is. Voor PAMG-1 werden geen bruikbare artikelen gevonden. Voor pHIGFBP-1 was de sensitiviteit bij een cervixlengte van 20-30 mm vergelijkbaar met de kwalitatieve fFN test (66,2% [35,1, 87,6] versus 65,6% [95 % CI 40,8, 84,1]). De fout positieve waarde was echter lager voor de pHIGFBP-1 test (16,2% [4,8, 42,7] versus 25,2% [11,1, 47,6]) Dit suggereert dat Actim Partus® ook (zover we nu weten) als vervanger van fFN testen zou kunnen dienen.

Infectie

Welke testen en behandelingen worden er standaard bij infectieziekten bij een dreigende vroeggeboorte uitgevoerd? In een survey studie in tien Europese landen (n= 50 respondenten uit België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Italië, Nederland, Spanje, Tjechië en Zweden) werd een grote heterogeniteit aan testen gezien bij het screenen van bacteriële vaginose en asymptomatische bacteriurie. Bij vrouwen die worden opgenomen voor een dreigende vroeggeboorte en/of PPROM, waren eveneens zeer grote verschillen in het type testen dat wordt afgenomen.³

Cervixlengte. Deze groep heeft afgelopen jaar gewerkt aan het in kaart brengen van verschillende praktijken rondom cervixlengte screening en beleid daaropvolgend. Dit jaar zullen alle ESPBC-deelnemers gevraagd worden deel te nemen aan een online survey, om op deze manier de eerste resultaten te kunnen presenteren op het ESPBC-congres.

Risicofactoren. Deze groep heeft een *umbrella review* uitgevoerd naar alle gepubliceerde systematische reviews die een associatie laten zien tussen een risico factor ten tijde van een positieve zwangerschapstest en het risico op vroeggeboorte.

Conclusie

In acht jaar tijd hebben jonge onderzoekers uit tien verschillende Europese landen elkaar weten te vinden via digitale bijeenkomsten en twejaarlijkse fysieke bijeenkomsten tijdens ESPBC (met uitzondering van de coronapandemie). Hieruit volgden meerdere samenwerkingsverbanden die hebben geleid tot meerdere publicaties en toekomstige projecten.

Referenties

- Dehaene I, Bergman L, Turtiainen P, Ridout A, Mol BW, Lorthe E. Maintaining and repeating tocolysis: A reflection on evidence. *Seminars in Perinatology*. 2017 Dec;41(8):468-76.
- Dehaene I, Lorthe E, Gurney L, Turtiainen P, Schwickert A, Svenik M, et al. Accuracy of the combination of commercially available biomarkers and cervical length measurement to predict preterm birth in symptomatic women: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Mar;258:198-207.
- Werter DE, Dehaene I, Gurney L, Vargas Buján M, Kazemier BM. Differences in clinical practice regarding screening and treatment of infections associated with spontaneous preterm birth: An international survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Nov;266:83-8.

Lopende studies met het thema vroeggeboorte

Studie	Vraagstelling	Design	Populatie	Primaire uitkomstmaat	Deelnemende centra	Inclusies	Contact
TWIN Cerclage studie	Reduceert een cerclage bij vrouwen met een tweelingzwangerschap <24 weken en een asymptomatische korte cervix <25 mm of ontsluiting een extreme vroeggeboorte <28 weken	Internationale, multicenter RCT	Asymptomatische tweelingzwangerschap <24 weken zwangerschapsduur en 1) korte cervix <25mm, of 2) ontsluiting	Extreme vroeggeboorte <28 weken	Nederlandse centra: - Alle universitaire medische centra - Isala Zwolle - Maxima MC Veldhoven Belgische centra: - Universitair Ziekenhuis Antwerpen - Universitair Ziekenhuis Leuven - Ziekenhuis Oost-Limburg - Universitair Ziekenhuis Gent - Academisch Ziekenhuis Sint-Lucas	Beoogd: - Korte cervix: 194 - Ontsluiting: 44 Behaald: - Korte cervix; 7 - Ontsluiting: 1	Lissa van Gils, arts-onderzoeker l.vangils1@amsterdamumc.nl Prof. dr. M.A. Oudijk m.a.oudijk@amsterdamumc.nl
Progesterone for prEventing Preterm births in women with PlacEnTa pRevia: PEPPER-trial	Verlaagt progesteron het risico op vroeggeboorte bij een placenta previa?	Multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek	Patiënten met een placenta previa in het 2e trimester	Het relatieve risico op vroeggeboorte vóór 37 weken zwangerschap.	Amsterdam UMC OLVG, Spaarne, RKZ, NWZ, ZMC, Tergooi, Flevo, Dijklander	Beoogd: 142 Behaald: 0 (trial moet nog starten)	Ian Koorn, arts-onderzoeker pepper-trial@amsterdamumc.nl Prof. dr. E. Pajkrt e.pajkrt@amsterdamumc.nl
Assessment of cervical SofTening and the Prediction of Preterm birth: STIPP study	Kan cervicale weekheid een rol spelen als predictor voor het krijgen van een partus prematurus?	Prospectieve cohort studie	Twee cohorten: Asymptomatische groep(A-STIPP): - asymptomatische zwangere vrouwen met een spontane vroeggeboorte <34 weken in de anamnese Symptomatische groep(S-STIPP): - zwangere vrouwen tussen 24-34 weken, die zich presenteren met klachten passend bij dreigende partus prematurus	A-STIPP: Spontane vroeggeboorte <34 weken S-STIPP: spontane vroeggeboorte binnen zeven dagen na inclusie	Amsterdam UMC	Dynamische sample size. Dit houdt in hoe meer participanten er worden geïncludeerd, hoe meer voorspellers we kunnen opnemen in het predictiemodel. Onderstaande getallen zijn minimale sample size om puur te kijken naar cervicale weekheid in relatie tot vroeggeboorte, zonder meenemen van andere predictoren. A-STIPP Beoogd: 227 Behaald: 25 S-STIPP: Beoogd: 163 Behaald: 84	Sofie Breuking, arts-onderzoeker s.h.breuking@amsterdamumc.nl Prof. dr. M.A. Oudijk m.a.oudijk@amsterdamumc.nl

Miskraamcurettages: van duur naar duurzaam

drs. A.T. Schierbeek *destijds anios gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, heden aios verloskunde, Haaglanden Medisch Centrum*

drs. B. van der Sluis *gynaecoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei*

dr. I. Krabbendam *gynaecoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei*

Het Nederlandse zorgstelsel behoort tot de duurste in Europa. Besparing van kosten zou kunnen worden bewerkstelligd door niet langer onnodig routinematige onderzoeken uit te voeren. Een voorbeeld hiervan is het inzetten van histopathologisch onderzoek bij curettages wegens een vroege miskraam. Er bestaat geen consensus hierover en binnen Nederland verschilt het beleid dan ook per ziekenhuis. Is dit routinematige onderzoek daadwerkelijk onnodig of juist noodzakelijk om dure zorg te voorkomen?

Achtergrond

Tussen de 10-22% van de vastgestelde zwangerschappen eindigt in een vroege miskraam (tot een zwangerschap van 16 weken).¹ Naar schatting zijn er in Nederland jaarlijks twintigduizend miskramen.² De behandelopties voor een vroege miskraam zijn: expectatief, medicamenteus en operatief. De verschillende behandelopties worden met de patiënte besproken en er wordt samen met de patiënte de best passende behandeling gekozen. Wegens potentiële nadelige effecten op fertiliteit en zwangerschapsuitkomsten heeft primaire curettage voor een miskraam niet de voorkeur, met uitzondering van bijvoorbeeld patiënten met een verhoogd bloedingsrisico of patiënten die geen 24/7 toegang hebben tot medische zorg.² Curettage na eerdere medicamenteuze behandeling vindt in 11-30% van de gevallen plaats.³

Histopathologisch onderzoek van miskraamweefsel na een primaire of secundaire curettage kan dan worden verricht voor het aantonen dan wel uitsluiten van een complete mola (CM) of partiële mola (PM).

Een molazwangerschap is een trofoblastziekte die ontstaat uit placentaweefsel. In Nederland is een molazwangerschap zeldzaam: één op de tweeduizend zwangerschappen betreft een molazwangerschap.⁴ Een molazwangerschap kan worden vermoed op basis van het klinisch beeld, de waarde van het humaan choriongonadotrofine (hCG) en het echoscopisch beeld. Echoscopisch kan onderscheid worden gemaakt tussen kenmerken voor CM en PM. Karakteristiek voor een CM is de afwezigheid van een foetus en vruchtwater en het blazige aspect van het intra-uteriene weefsel (afbeelding 1). Het echoscopisch beeld bij een PM is wisselend van karakter; variërend van een beeld gelijk aan CM tot een vitale foetus waarbij het onderscheid met een normale zwangerschap veel moeilijker is.

Het doel van histopathologisch onderzoek van het miskraamweefsel is om de juiste diagnose te stellen, met daarbij een passend vervolgbeleid. Dit heeft te maken met de potentie tot



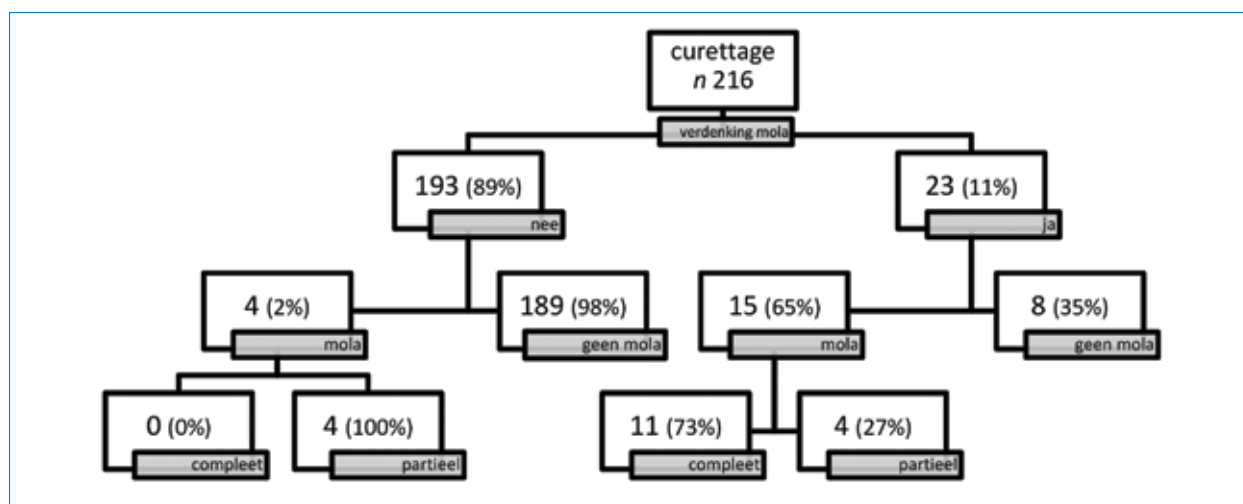
Afbeelding 1. Echoscopisch beeld van een complete mola.

Bron: Williams Gynecology third edition

het ontwikkelen van persisterende trofoblastziekte of Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). Per jaar wordt bij ongeveer dertig vrouwen in Nederland de diagnose GTN gesteld.⁴ GTN is een overkoepelende term voor verschillende soorten maligniteiten, namelijk persisterende of invasieve mola, choriocarcinoom, placental site trophoblastic tumor (PSTT) en epitheloid trophoblastic tumor (ETT). GTN kan zowel ontstaan vanuit een molazwangerschap als vanuit een chromosomaal normaal aangelegde zwangerschap.^{5,6} Omdat niet al het miskraamweefsel voor histologisch onderzoek wordt gestuurd, is er geen informatie beschikbaar hoe vaak het hier gaat om een chromosomaal normaal aangelegde zwangerschap of om een niet herkende molazwangerschap.

Wanneer een molazwangerschap maligne ontaart, is de resulterende tumor in de meeste gevallen een persisterende of invasieve mola. Een choriocarcinoom ontstaat bij 3-5%. In zeldzame gevallen ontstaat een PSTT of ETT; deze vorm van GTN ontstaat met name na een chromosomaal normaal aangelegde zwangerschap. Na evacuatie ontstaat bij ongeveer 15-20% van de CM een maligniteit, ten opzichte van 1-4% van de PM.⁷⁻¹¹

In deze tijd wordt (terecht) van ons gevraagd doelmatiger en daarmee kostenbesparend te werken. In dit licht is het passend histopathologisch onderzoek alleen op indicatie aan te vragen. Tegelijkertijd rijst de vraag hoe vaak daarmee een GTN – een potentieel levensbedreigende aandoening – gemist zal worden. Is hiervoor een (aanvaardbare) afkapwaarde vast te stellen?



Figuur 1. Resultaten pathologisch onderzoek na miskraamcurettage

Procedure

Bij Ziekenhuis Gelderse Vallei worden patiënten met een miskraam geïnformeerd over alle behandelopties en gaat de voorkeur uit naar medicamenteuze behandeling. Een curettage wordt verricht bij het vermoeden op een molazwangerschap, incomplete miskraam na medicamenteuze behandeling of wanneer hiervoor een contra-indicatie bestaat. Curettage vindt plaats onder algehele anesthesie middels zuigcurettage. Het verkregen weefsel wordt vervolgens ingestuurd voor histopathologisch onderzoek. Per aangevraagd onderzoek kost dit € 200,-.

Voor deze studie zijn alle casussen geanalyseerd, waarbij een curettage is verricht bij een vroege miskraam in de periode van 2018 tot en met 2020. Er werd gekeken naar amenorroe, echoscopische bevindingen, diagnose en beleid, naar het operatieverslag en de uitslag van histopathologisch onderzoek.

Resultaten

Tussen 2018 en 2020 zijn er 216 curettages verricht bij een vroege miskraam. Hiervan was 89% (n=193) preoperatief niet verdacht voor een molazwangerschap op basis van het echoscopisch beeld (figuur 1). Bij 53,7% van deze patiënten was er voorafgaand aan de curettage misoprostol gegeven, en werd de curettage verricht vanwege het falen van de medicamenteuze behandeling. Bij het vervolgsconsult werd één patiënte na misoprostol echoscopisch (toch) verdacht van een molazwangerschap, waarna curettage werd verricht. Tevens was er bij twee patiënten tijdens de curettage een verdenking op een molazwangerschap. Uit histopathologisch onderzoek bleek het bij alle drie de patiënten te gaan om een partiële molazwangerschap. Daarnaast werd er bij histopathologisch onderzoek van één patiënte een onverwachte partiële molazwangerschap gevonden.

Van de overige curettages (11%, n=23) was er preoperatief een vermoeden op een molazwangerschap. Hier bleek bij vijftien patiënten (65%) ook daadwerkelijk sprake van te zijn. Het grootste gedeelte betrof een complete mola.

Discussie

Onze studie toont aan dat in slechts 2% van de patiënten, bij

wie in eerste instantie niet gedacht werd aan een molazwangerschap, er toch een molazwangerschap werd gevonden bij routinematig PA-onderzoek. Dit is vergelijkbaar met resultaten uit andere internationale studies.¹²⁻¹⁴ In alle gevallen ging het hier om een partiële molazwangerschap. Ook deze verhouding is vergelijkbaar met de resultaten zoals die genoemd worden in de literatuur, waarbij een complete mola preoperatief minder wordt gemist vanwege de meer karakteristieke klinische en/of echografische presentatie.¹⁵⁻¹⁷

Zoals eerder beschreven is de kans op maligne ontanding bij PM ongeveer 1-4%. Onze cijfers overziend zou het niet routinematig inzetten van histopathologisch onderzoek van het curettement dan leiden tot een kans van 0,08% op het (in een vroeg stadium) missen van een maligne ontanding. Voor de complete mola is dit niet te berekenen, aangezien al deze preoperatief ook als zodanig waren herkend.

Is dit percentage laag genoeg om te beslissen om voortaan af te zien van PA-beoordeling? Bij een niet-herkende molazwangerschap zal het hCG dan niet meer worden vervolgd. Indien zich dan een maligniteit ontwikkelt, wordt dit vaak in een later stadium herkend en kan dit resulteren in langere en uitgebreidere behandeling.^{18,19} Desondanks blijft de kans op genezing groot. De vijfjaars overleving van GTN is in Nederland 99% en het merendeel van de patiënten geneest na behandeling met methotrexaat.⁴

Men moet zich bedenken dat ook in de maanden na de curettage een GTN nog aan het licht kan komen.¹⁸ Vrouwen die een GTN ontwikkelen post partum of na een spontane, medicamenteuze of chirurgisch behandelde miskraam, presenteren zich meestal met aanhoudend of irregulier vaginaal bloedverlies. Exacte cijfers over de incidentie van GTN na een spontane of medicamenteuze miskraam zijn echter niet beschikbaar. Hieruit valt te concluderen dat het weinig voorkomt. Derhalve moet er, bij een aanhoudend positieve test of wanneer een vrouw terugkomt met deze klachten, laagdrempelig verder onderzoek worden ingezet naar GTN. Wordt de diagnose na de curettage echter wel direct gesteld door PA-onderzoek, dan worden direct postoperatief wekelijks hCG-bepalingen ingezet en kan eventuele maligne ontanding dus veel eerder opgespoord worden.¹⁹

Het niet herkennen van een molazwangerschap brengt ook een ander risico met zich mee. Zoals beschreven was er in een later stadium bij drie van de vier patiënten wel een verdenking op een molazwangerschap. Deze drie patiënten zijn initieel behandeld met misoprostol. Dit is potentieel risicovol. In de richtlijn *Trofoblastziekten* wordt misoprostol gecontra-indiceerd geacht bij een molazwangerschap.¹⁹ Met name de (theoretische) kans op hematogene verspreiding en het ontbreken van voldoende bewijs dat het veilig is, spelen hierin een rol. Het routinematig histopathologisch onderzoeken van mis-kraamweefsel na curettage staat hedendaags internationaal ter discussie. Ons berekende percentage van de kans op een maligniteit van 0,08% van een initieel preoperatief niet-vermoede mola-zwangerschap is uiteraard laag. Daarbij komt dat door het niet routinematig inzetten van histopathologisch onderzoek er jaarlijks bij benadering € 200,- per onderzoek bespaard kan worden. Dit zou in ons ziekenhuis neerkomen op een besparing van € 37.800,- op jaarbasis. Deze kostenbesparing mag ons inziens geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van zorg. Hoewel de kans op ontwikkelen van een maligniteit laag is (0,08%), zou een maligniteit in een vroeg stadium gemist kunnen worden.

Dit bedrag zou ook vergeleken moeten worden met de kosten van een eventueel langere en uitgebreidere behandeling. Voor de vergelijking is er vanuit gegaan dat een GTN na een gemiste molazwangerschap behandeld moet worden met multi-agent chemotherapie, er is echter geen informatie beschikbaar over de hoeveelheid kuren die nodig zijn in deze gevallen. Deze vergelijking is daarom puur hypothetisch en toegespitst op ons ziekenhuis. De kosten voor de behandeling van GTN met een multi-agent chemotherapie zijn grofweg € 5000,-. Dit bedrag valt niet één op één te vergelijken met de jaarlijks te besparen kosten van het niet routinematig uitvoeren van histopathologisch onderzoek, omdat je niet jaarlijks een mola-zwangerschap mist die zich maligne zal ontaarden. Er zal hypothetisch ongeveer eens in de 940 jaar een (partiële) mola-zwangerschap gemist worden die zich ontaardt in een GTN. Welke afkapwaarde kunnen wij hanteren om af te zien van verder onderzoek? Dat is een vraag die wij niet durven beantwoorden. We hopen wel dat wij met bovenstaande uiteenzetting positief hebben kunnen bijdragen aan de discussie over het doelmatig inzetten van diagnostiek in het algemeen en het routinematig inzetten van histopathologisch onderzoek bij chirurgische behandeling van een miskraam in het bijzonder.

Referenties

- Ammon Avalos L., Galindo C., Li D.K., A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012 Jun;94(6):417-23
- Federatie Medisch Specialisten Richtlijndatabase, Miskraam, Behandeling van een Miskraam, 19-47
- Hamel C., Coppus S., van den Berg J., Hink E., van Seeters J., et al. Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine.* 2021 Jan 6;32:100716
- Werkgroep Trofoblast Tumoren (WTT) <https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-oncologie/werkgroep-trofoblast-tumoren/>
- Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S., Xiang Y., Golfier F., et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:79-8
- Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B. & McKenna W.G., *Abeloff's Clinical Oncology*, fifth edition, 2014:1614-29
- Goto S., Yamada A., Ishizuka T. & Tomoda Y., Development of post-molar trophoblastic disease after partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1993 Feb;48(2):165-70
- Bolis G., Belloni C., Bonazzi C., Mangili G., Presti M., et al. Analysis of 309 cases after hydatidiform mole: different follow-up program according to biologic behavior. *Tumori.* 1988 Feb 29;74(1):93-6
- Bagshawe K.D., Lawler S.D., Paradinas F.J., Dent J., Brown P., et al. Gestational trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mole. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1074-6
- Feltmate C.M., Growdon W.B., Wolfberg A.J., Goldstein D.P., Genest D.R., et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med.* 2006 Nov;51(11):902-6.
- Hancock B.W., Nazir K. & Everard J.E. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole incidence and outcome. *J Reprod Med.* 2006 Oct;51(10):764-6
- Tasci Y., Dilbaz S., Secilmis O., Dilbaz B., Ozfuttu A., et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Dec;31(6):579-82
- Alsibiani S.A. Value of histopathologic examination of uterine products after first-trimester miscarriage. *Biomed Res Int.* 2014;2014:863482.
- Heath V., Chadwick V., Cooke I., Manek S. & MacKenzie I.Z. Should tissue from pregnancy termination and uterine evacuation routinely be examined histologically? *BJOG.* 2000 Jun;107(6):727-30
- Memtsa M., Johns J., Jurkovic D., Ross J.A., Sebire N.J., et al. Diagnosis and outcome of hydatidiform moles in missed-miscarriage: a cohort-study, systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:206-212
- Fowler D.J., Lindsay I., Seckl M.J. & Sebire N.J. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan;27(1):56-60
- Kirk E., Papageorghiou A.T., Condous G., Bottomley C. & Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jan;29(1):70-5
- Seckl M.J., Gillmore R., Foskett M., Sebire N.J., Rees H., et al. Routine terminations of pregnancy--should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):705-7
- Richtlijn Trofoblastziekten versie 3.0 2017, NVOG

Samenvatting

Het Nederlandse zorgstelsel behoort tot de duurste in Europa. Om kosten te besparen moeten we kritisch kijken naar de noodzaak voor het uitvoeren van routinematig onderzoek. Een voorbeeld hiervan is het inzetten van histopathologisch onderzoek bij curettages wegens een vroege miskraam. Er bestaat geen consensus hierover en binnen Nederland verschilt het beleid dan ook per ziekenhuis. Door standaard histopathologisch onderzoek inzetten worden (bijna) alle molazwangerschappen gevonden en wordt voorkomen dat zich een gestational trophoblastic neoplasia (GTN) ontwikkelt. Echter komen de meeste molazwangerschappen in een eerder stadium al aan het licht en is het inzetten van histopathologisch onderzoek overbodig. Weegt het risico voor het missen van een GTN in een vroeg stadium af tegen de kosten die bespaard kunnen worden? In dit artikel analyseren wij de curettagecijfers van ons ziekenhuis en belichten wij de voor- en nadelen van het doen van routinematig histopathologisch onderzoek.

Trefwoorden

miskraam, curettage, histopathologisch onderzoek, molazwangerschap, Gestational Trophoblastic Neoplasia

Summary

The Dutch health care system is one of the most expensive

in Europe. To save costs we need to critically look at the necessity of routine assessments. An example is the histopathologic analysis of products of first-trimester miscarriages collected at surgical uterine evacuation. There is no consensus about this topic and within the Netherlands each hospital has its' own policy. By routine histopathologic assessment (almost) all molar pregnancies are found and the development of gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is prevented. However most molar pregnancies are found in an earlier stage and makes histopathologic assessment unnecessary. Does the risk of missing a GTN in an early stage outweigh the costs that can be saved? In this article we analyze the data of surgical uterine evacuation in our hospital and highlight the pros and cons of routine histopathologic assessment.

Keywords

miscarriage, curettage, histopathology, molar pregnancy, Gestational Trophoblastic Neoplasia

Contact

A.T. Schierbeek, a.schierbeek@haaglandenmc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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

Een kindbeschermsmaatregel rond de geboorte: dilemma's en samenwerking

dr. S.M.P.J. Jans verloskundige np, research scientist, TNO Childhealth, Leiden

drs. R. M. Vink socioloog, research scientist, TNO Child health, Leiden

dr. A.H. Teeuw kinderarts sociale pediatrie, LECK kinderarts, voorzitter TASK Amsterdam afd. Kindergeneeskunde-Sociale Pediatrie, Amsterdam UMC

prof. dr. A. de Jonge verloskundige, hoogleraar verloskundige wetenschap, Amsterdam UMC, locatie VU, Academie Verloskunde Amsterdam Groningen, RUG, UMC Groningen, afdeling Eerstelijns en Langdurige Zorg

Een uithuisplaatsing direct na de geboorte is een ingrijpende gebeurtenis voor elke ouder, maar ook op de betrokken zorgverleners maakt een dergelijk gebeurtenis veel indruk. Goede samenwerking tussen het medische en sociale domein is daarbij noodzakelijk maar niet vanzelfsprekend. Ondersteuning in de vorm van een protocol helpt. Om tot een goed protocol te komen voerden TNO-onderzoekers en zorgverleners uit het Amsterdam UMC empirisch actiegericht onderzoek uit.

Kindermishandeling komt bij zeer jonge kinderen van 0-3 jaar in Nederland bijna twee keer zoveel voor als bij oudere kinderen.^{1,2} Ook prenataal kunnen de omstandigheden voor de foetus zodanig zijn, dat gesproken wordt van kindermishandeling of van een ernstig risico direct vanaf de geboorte. Voorbeelden zijn middelengebruik, thuisloosheid, verstandelijke beperking of een psychiatrische aandoening bij een of beide ouders, partnergeweld en maternale zelfverwaarlozing. Indien de omstandigheden (zeer) ernstig zijn, kan de Raad voor de Kinderbescherming ingrijpen door het ongeboren kind via de rechter (voorlopig) onder toezicht te stellen of direct na de geboorte uit huis te plaatsen. Er zijn geen cijfers beschikbaar over hoe vaak dit voorkomt.

Vooraf bij zeer ernstige en vaak acute problematiek staan communicatie en een goede afstemming van rollen en verantwoordelijkheden onder druk. Een zwangerschap die resulteert in een kindbeschermsmaatregel, is ingrijpend voor ouders maar ook voor betrokken professionals. Deze ervaringen zijn niet eerder systematisch onderzocht.

Het Amsterdam UMC beschikte al over een samenwerkingsprotocol voor de uitvoering van een kindbeschermsmaatregel binnen de muren van het ziekenhuis voor kinderen van alle leeftijden.³ Hoe beschermingsmaatregelen rond de geboorte worden voorbereid, ook in de rest van het land, was niet bekend. Gezien de ernst van de casuïstiek en de impact op betrokkenen, is een zorgvuldige samenwerking en communicatie, vooral met ouder(s) zelf, cruciaal voor een goede kwaliteit van zorg. Na uitvoering van een empirisch onderzoek schreven onderzoekers van TNO Child Health een nieuw protocol specifiek voor de geboortezorg om de samenwerking bij de voorbereiding en uitvoering van kindbeschermsmaatregelen rond de geboorte te verbeteren en zorgverleners te ondersteunen,

wanneer zij te maken krijgen met een dergelijke maatregel bij cliënten. Het project werd uitgevoerd met subsidie van ZonMW en in samenwerking met het Amsterdam UMC, locatie AMC.

Quickscan en Interviews

Eerst werd een quickscan uitgevoerd onder alle Verloskundige Samenwerkingsverbanden (VSV's) in het land om inzicht te krijgen in al bestaande protocollen over dit onderwerp. Dit leverde één (summier) protocol op.

Vervolgens voerden twee TNO onderzoekers 31 interviews uit met professionals uit het medische, sociale en kindbeschermsdomein (tabel 1) en vier interviews met ouders die te maken hebben gehad met een maatregel bij de geboorte van hun kind. Ouders werden geworven via zorgverleners van het ziekenhuis en door een oproep via sociale media. Zij kregen een cadeaubon van 50 euro voor deelname. Ouders werden alleen door zorgverleners benaderd indien zij een interview als niet psychisch belastend inschatten; twee ouders namen geen contact meer op na initiële aanmelding.

De interviews werden geïllustreerd met veel verhalen waaruit bleek hoe complex de zorg voor deze kwetsbare groep is en hoe kwetsbaar ouders, maar ook zorgverleners, raadsonderzoekers en de jeugdbeschermers zich kunnen voelen, zowel op de verloskamers maar vooral ook thuis. Agressie en bedreigingen zijn daarbij niet ongewoon. Daarnaast gaven de gevoerde gesprekken ook blijk van grote betrokkenheid van zorgverleners en andere professionals bij de zorg voor deze kwetsbare ouders. Zorg blijkt vaak afhankelijk te zijn van zogenaamde 'ridders en redders': ervaren en zeer betrokken zorgverleners met veel kennis van en ervaring met de zorg rondom deze casuïstiek. Zij worden door collega's gezien als specialisten op het gebied van jeugdbescherming, waardoor zij (vaak noodgedwongen) de zorg naar zich toe trekken. Dit maakt het zorgsysteem kwetsbaar. Bijna alle professionals pleitten voor een betere samenwerking tijdens de uitvoering van een kindbeschermsmaatregel. Samenwerking bleek echter niet vanzelfsprekend te zijn.

Zorgelijk

Het belangrijkste maar ook het meest zorgelijke aspect dat uit de gesprekken naar voren kwam, was de frustratie over de werkwijze van professionals bij de 'andere organisaties'.

Tabel 1. Deelnemers interviewstudie

Functie	Organisatie
1 Strategisch adviseur	Jeugdbescherming
3 Gezinsmanagers	Jeugdbescherming
1 Lid van spoedteam	RvdK
1 Medisch maatschappelijk werker	Amsterdam UMC
3 Kinderartsen	Amsterdam UMC
2 Psychiaters	Amsterdam UMC
1 Verpleegkundige Neonatologie	Amsterdam UMC
2 Ambulante hulpverleners	FIOM
2 Klinisch verloskundigen	Amsterdam UMC
4 Eerstelijns verloskundigen	Zaandam
1 VoorZorg verpleegkundige	VoorZorg Amsterdam
1 Huisarts	Amsterdam ZO
1 Beleidsadviseur Jeugdgezondheidszorg	Stichting Amsterdamse Gezondheidscentra (SAG)
5 Gynaecologen	Verschillende ziekenhuizen
2 Gedragswetenschappers van een Gecertificeerde Instelling	WSG (William Schrikker Stichting)
1 Vertrouwens arts	Veilig Thuis
(Kraamzorg: non-respons)	

Vooral tussen professionals in het medische en sociale domein bleek veel onbegrip te bestaan, vaak voortkomend uit onvoldoende kennis over elkaars werkwijze. Zo gaven gynaecologen, verloskundigen en kinderartsen aan dat zij het vaak moeilijk vinden om de correcte ingang te vinden voor hun zorgen over een zwangere. Beperkte telefonische bereikbaarheid wordt als frustrerend ervaren en zij voelen zich niet altijd serieus genomen. Zo vinden ze het belangrijk te weten wat er gebeurt ná melding bij Veilig Thuis, maar zeggen dit zelden of nooit terug te horen. Ook willen ze weten *waarom* bepaalde afspraken of besluiten gemaakt zijn en vragen zich af waarom niet meer met hen wordt overlegd; zij kennen het gezin immers goed.

Professionals in het sociale domein gaven aan gefrustreerd te zijn over het gebrek aan kennis bij medische professionals over hoe te handelen bij (vermoedens van) kindermishandeling. Ook ervaren zij dat medische professionals vaak pas laat melding maken van ernstige psychosociale zorgen in de zwangerschap, waardoor weinig tijd over is om nog adequate ondersteuning te bieden. Er wordt dan vaak in paniek gehandeld. Zij vonden in het algemeen dat er onvoldoende en te laat met de cliënt zelf gesproken wordt over psychosociale aspecten van de zwangerschap.

Er waren veel zorgen over de beperkte beschikbaarheid van gepaste opvang, zelfs in acute situaties. Zo vertelde een medisch professional dat er geen verslavingsarts meer beschikbaar is in het ziekenhuis. Soms komt een zwangere zelfs in de dak- en thuislozenopvang terecht.

'En dan gaan ze maar naar de Jellinek en daar staan de dealers gewoon buiten, dat is geen plek voor een baby. We hebben nu als overgangsfase dat we ze gedwongen opnemen op de PAAZ [Psychiatrische Afdeling Algemeen Ziekenhuis] onder de noemer 'co-morbiditeit'. Maar als het kind

geboren is, valt die indicatie weg en staan ze op straat.'
klinisch verloskundige

Dit is een belemmering voor goede zorgverlening en adequate samenwerking. Daarnaast willen vooral medische professionals meer continuïteit van zorg, juist bij de uitvoering van een kindbeschermsmaatregel. In de interviews kwam ook problematiek ten gevolge van miscommunicatie en beleidsverschillen naar voren bij transfers naar een ander ziekenhuis.

'Het [protocol] moet voor alle ziekenhuizen gelden. Dan is het makkelijker om te delen; wat hebben we met z'n allen afgesproken? Anders is het verwarrend, eenduidigheid is belangrijk.'
gezinsmanager

Voor medische zorgverleners is het niet altijd duidelijk wie de professionals bij jeugdbescherming en in het sociale domein zijn, wat hun rol is en wat de afspraken zijn. Ook ouders ervaren gebrek aan continuïteit over afspraken. De ouders die wij spraken begrepen de noodzaak van de maatregel niet maar waren wel tevreden over hun verloskundige zorgverleners.

'In het begin was het alleen maar een beetje controle. Maar nu wordt er meer besproken. Ze [verloskundige zorgverleners] doen niks achter mijn rug om. Ze houden mij erbij. [...] Ik voel me echt gehoord.'
moeder

Preventie

Vrijwel alle geïnterviewden, inclusief een moeder, noemden het belang van preventie. Men ziet een kindbescherms-

maatregel als een uiterste noodgreep. Vaak moet in korte tijd veel geregeld worden. Er is dan nog weinig ruimte voor preventieve ondersteuning zoals VoorZorg, Stevig Ouderschap of Veilige Start.

Maatwerk

Veel geïnterviewden gaven aan dat onvoldoende met de cliënt zelf wordt gecommuniceerd en beslissingen verborgen worden gehouden uit angst voor vluchtgedrag van ouders. Alhoewel zorgverleners dit als ingewikkeld of lastig ervaren, is openheid juist het uitgangspunt. Echter, wanneer ge-uite zorgen worden omgezet in adequate ondersteuning voor het gezin, werken ouders eerder mee met de uitvoering van een eventuele maatregel, betoogden geïnterviewden. Maatwerk was volgens hen te allen tijde van belang. Vaker overleggen met betrokken professionals én met ouders werd onder andere aangedragen als oplossing.

Deelnemers pleitten voor uitbreiding van de reikwijdte van het protocol naar professionals buiten het ziekenhuis, zoals huisartsen, eerstelijns verloskundigen en de jeugdgezondheidszorg. Anderzijds waren zorgverleners in het ziekenhuis van mening dat de betrokkenheid van te veel partijen kan leiden tot minder slagkracht, waardoor bijvoorbeeld het organiseren van een multidisciplinair overleg lastiger wordt. In het nieuwe protocol is er daarom meer aandacht voor continuïteit van zorg en is het protocol uitgebreid naar de gehele regio Amsterdam, inclusief de eerste lijn.

Evaluatie en nazorg

Het belang van gestandaardiseerde evaluatie van zorg per casus werd door de meeste deelnemers onderkend. Onderdeel van het nieuwe protocol is daarom een standaard multidisciplinair overleg om de zorg na afloop te evalueren, bij voorkeur samen met de ouders.

Beschouwing en conclusie

Professionals in het medische en sociale domein en uit de jeugdbescherming voelen zich betrokken bij de zorg voor deze zeer kwetsbare ouders. Wanneer in het uiterste geval een beschermingsmaatregel noodzakelijk is, blijkt samenwerking en communicatie rond deze complexe casuïstiek lastig te zijn. Met behulp van een duidelijke beschrijving van ieders rol en verwachtingen en heldere uitleg over het juridisch kader, biedt het nieuwe protocol ondersteuning aan deze samenwerking en aan het verbeteren van de zorg wanneer er sprake is van kindbeschermingsmaatregel rondom de geboorte. Het gedetailleerde draaiboek dat onderdeel is van het protocol, helpt zorgverleners om alle stappen zorgvuldig te doorlopen en goed af te stemmen met de jeugdbescherming en andere betrokken professionals. Juridisch noodzakelijke stappen zoals het informeren van de Raad van Bestuur over een risicovolle uithuisplaatsing direct na de partus en praktische zaken zoals wie feitelijk het kind weghaalt bij de moeder, of de moeder borstvoeding mag geven en of er foto's mogen worden gemaakt, staan beschreven in het draaiboek.

Preventie van kindbeschermingsmaatregelen door goede ondersteuning van zwangere vrouwen en hun eventuele partners werd door alle deelnemers belangrijk gevonden. Dit was echter geen onderdeel van dit project. Het advies van de projectgroep en de adviesraad, behorende bij dit project, is om dit onderwerp wel te agenderen. Doordat problematiek (gelukkig) niet vaak voorkomt, is implementatie van het nieuwe protocol lastig. Echter wanneer dergelijke problematiek zich voordoet, is deze vaak zó complex en indrukwekkend dat juist dan een protocol met helder draaiboek ondersteunend is.

Het Samenwerkingsprotocol 'Kinderbeschermingsmaatregelen rond de geboorte' dient als landelijk voorbeeld en is eenvoudig aan te passen voor gebruik in de eigen regio. Het protocol is verspreid via betrokken beroepsorganisaties en beschikbaar via de websites van het College Perinatale Zorg (CPZ) en ZonMW.

Zie: www.kennisnetgeboortezorg.nl/nieuws/protocol-samenwerking-bij-kinderbeschermingsmaatregelen-rond-de-geboorte/ of www.zonmw.nl/nl/nieuws/nieuw-protocol-voor-kinderbeschermingsmaatregelen-rond-de-geboorte.

De Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Amsterdam UMC oordeelde dat de studie niet onder de reikwijdte van de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) valt (Referentie W20_167 # 20.198app). De studie werd geaccordeerd door de TNO-commissie voor (niet-WMO-plichtig) Mensgebonden Onderzoek.

Het beschreven project maakt onderdeel uit van het onderzoeksprogramma 'Geweld hoort nergens thuis', en is gefinancierd door ZonMw.

Referenties

1. Alink, L., Ijzendoorn, R. van, Bakermans-Kranenburg, M., Pannebakker, F., Vogels, T., & Euser, S. (2011). Kindermishandeling in Nederland anno 2010 : De tweede nationale prevalentiestudie van mishandeling van kinderen en jeugdigen (NPM - 2010). Leiden: TNO Child Health, Universiteit Leiden, Centrum voor Gezinsstudies.
2. Alink, L., Prevoo M., Berkel, S. van, Linting, M., Klein Velderman, M., & Pannebakker, F.D. (2018) NPM-2017: Nationale Prevalentiestudie Mishandeling van kinderen en jeugdigen. Leiden/Leiden: Leiden University, Institute of Education and Child Studies / TNO Child Health.
3. TASK. Samenwerkingsprotocol. 2016. Academisch Medisch Centrum.

Samenvatting

Samenwerking bij de uitvoering van een kindbeschermingsmaatregel rond de geboorte verloopt vaak moeizaam. Bij deze complexe casuïstiek is een goede samenwerking tussen verloskundige zorgverleners, de jeugdbescherming en het sociale domein juist cruciaal. Het doel van dit project was om door middel van empirisch actiegericht onderzoek de samenwerking te evalueren en met de resultaten via consensusbijeenkomsten een ondersteunend protocol te ontwikkelen. Interviews met 31 zeer betrokken professionals liet zien dat zij de samenwerking met het 'andere domein' vaak als moeizaam en frustrerend ervaren. Zij wilden deze graag verbeteren. Belangrijke thema's waren: continuïteit van zorg, follow-up care voor ouders, zorgevaluatie en preventie. Gebrek aan capaciteit werd als zorgelijk benoemd. Het nieuwe samenwerkingsprotocol bevat twee draaiboeken die concreet houvast bieden aan verloskundige zorgverleners, en andere professionals die betrokken zijn bij de uitvoering van kindbeschermingsmaatregelen rond de geboorte. Het project is uitgevoerd door TNO en Amsterdam UMC, en is gefinancierd door ZonMw.

Trefwoorden

zwangerschap, bevalling, kindbeschermingsmaatregelen, uithuisplaatsing, samenwerking, protocol

Summary

Collaboration between professionals is not self-evident when a child protection measure is carried out at birth. However, with the complexity of these cases good collabo-

ration between maternity care providers, social workers and child protection services is all the more crucial. The aim of this project was to evaluate collaboration through empirical action-oriented research and to develop a protocol with the use of collected data and consensus meetings. This included 31 interviews with highly-engaged professionals, showing that collaboration with the 'other domain' is often experienced as difficult and frustrating. Professionals felt an urgent need to improve this. Important themes were: continuity of care, parental follow-up care, care evaluation and prevention. Lack of capacity was cited as worrying. The new protocol contains two scripts providing concrete steps and guidance to professionals involved in the implementation of child protection measures at birth. The project was executed by TNO and Amsterdam UMC and was granted by ZonMw.

Keywords

pregnancy, birth, child protection, collaboration, protocol

Contact

suze.jans@tno.nl

Belangenverstrengeling

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

Auteur A.H. Teeuw is voorzitter van Task Amsterdam (Transmuraal Academisch Samenwerkingsverband Kindermishandeling) en bestuurslid van het LECK; het landelijk expertisecentrum kindermishandeling.

Ghislaine Dekeunink is zesdejaars aios in cluster Maastricht. Ze is lid van de NVOG-commissie Patiëntcommunicatie en beheert onder andere de social-mediakanalen van degynaecoloog.nl. Ze heeft een passie voor woordgrapjes en in haar vrije tijd verkent ze te voet het Zuid-Limburgse land met hond Ollie aan haar zijde.



Ghislaine Dekeunink

Een traumatische bevalling? Voor wie?

De bevalling is voor 9-21% van alle vrouwen een traumatische, nare, negatieve of ingrijpende gebeurtenis. 10-13% van hen ontwikkelt PTSS. Dit kunnen zowel vrouwen zijn met een trauma die past bij de DSM-5 definitie van PTSS, maar ook vrouwen bij wie deze definitie minder goed past. Omgekeerd heeft een traumatisch bevalling ook een grote impact op iedere verloskundig zorgverlener. En daar wil ik het nu even over hebben.

Hiermee wil ik niet beweren dat negatieve, nare en ingrijpende gebeurtenissen alleen zorgverleners in de geboortezorg treffen, en al helemaal niet dat de impact belangrijker is dan het trauma of de negatieve ervaring van de vrouw en haar omgeving. Maar het bestaat wél. Het komt veel voor en wordt vaak weggemoffeld. Dat heeft impact voor jezelf, je werk en daarmee ook voor de vrouwen die nog bij ons komen bevallen.

Hoewel tot 20% van alle vrouwen de bevalling als traumatisch beschrijven, weet ik zeker dat vrijwel 100% van alle verloskundig zorgverleners een bevalling of gebeurtenis met een patiënt heeft meegemaakt die ze als naar, negatief, ingrijpend of zelfs traumatisch zouden beschrijven. Ik ken niemand die nooit met tranen in de ogen naar huis is gereden, of die in de medicijnkamer is gedoken om op adem te komen, tranen heeft weggeveegd en is doorgedaan om wat voor reden dan ook. Iedereen kent nog die ene patiënt waar je nog altijd een beetje buikpijn van krijgt als je eraan denkt.

Ik ben zelf in mijn relatief korte carrière geslagen, bespuugd, getrapt, gebeten en uitgescholden. Ik heb vrouwen gezien die hun eigen onzekerheid en angst (onbewust) gebruikten om mij onderuit te halen, mij hebben laten twijfelen aan mijn eigen kunnen en ervaring. Ik heb vrouwen zien sterven en stervende baby's in mijn armen gehad. En vaak is het zo dat je enkele luttele minuten later weer met een glimlach de volgende kamer in gaat, omdat het werk moet gebeuren.

Fouten maken, consequenties ervan dragen en heftige gebeurtenissen aanschouwen zien en doen we allemaal en heeft zowel psychisch als lichamelijk gevolgen. Af en toe heb ik nog altijd last van bepaalde gebeurtenissen. De overleden zwangere die ik ooit in bed aantrof na een noodbel, maakt dat ik nog altijd een snufje schrik en paniek voel als ik een noodbel hoor, of een ongewoon piepje hoor op mijn afdeling (hyperreactiviteit). Ik heb erover gedroomd en heftige emoties gevoeld in de tijd erna toen ik weer op dezelfde plek kwam (herbeleven). Ik heb gedacht dat ik niet goed genoeg was om voor patiënten te zorgen, dat ik niet in staat was medische besluiten te nemen en ik ben een stuk van de film kwijt (negatieve gedachten). De tussen haakjes geplaatste termen zijn onderdeel van de diagnose PTSS. Kenmerk is ook dat de stoornis langer dan één maand bestaat. En gelukkig, doordat ik vrijwel direct hulp kreeg (waarvan ik uiteraard dacht dat ik het niet nodig had), heb ik bepaalde gebeurtenissen snel kunnen verwerken en een plek kunnen geven. Het heeft me ook gevormd en minder onbevangen gemaakt.

Ik denk dat het goed is dat iedereen beseft dat we dit allemaal meemaken, in meer of mindere mate. We zijn allemaal minder onbevangen dan toen we met ons werk begonnen, en dit is niet erg. Maar het heeft wel dege-lijk invloed op hoe je met je volgende patiënt omgaat, en dat je misschien ook net iets voorzichtiger bent omdat je koste wat kost een zelfde negatieve uitkomst wilt voorkomen (vermijden?).

Een traumatisch(e) (ervaren) bevalling of trauma treft alle zorgverleners en heeft per persoon een ander effect, afhankelijk van je ervaring, je positie en je persoonlijkheid. Maar het is er wél. Laten we lief voor elkaar zijn en begrip tonen. Ook voor die vrouw die haar bevalling als vervelend heeft ervaren; zie het niet als aanstellerij. Andersom vinden we het ook fijn als iemand een arm om ons heenslaat en na een nare ervaring naar ons luistert. Praat erover, laat zien dat het normaal is om heftige emoties te voelen en probeer te voorkomen dat een traumatische ervaring de voortzetting van je carrière in de (geboorte)zorg in de weg staat. Want het is toch de leukste baan die er bestaat.

P.S. Laten we ook goed letten op onze coassistenten en verloskundigen in opleiding. Zij zijn onze toekomstige collega's die straks voor ons gaan zorgen als we het moeilijk hebben.

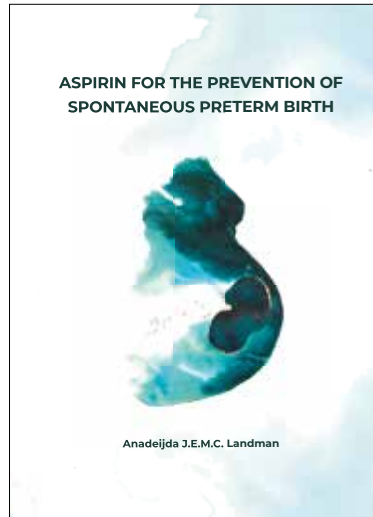
Aspirin for the prevention of spontaneous preterm birth

Promovendus **Anadeijda J.E.M.C. Landman** | promotoren **prof. dr. M.A. Oudijk**, **prof. dr. C.J.M. de Groot** | copromotor **dr. M.A. de Boer** | 15-02-2023, Vrije Universiteit Amsterdam

Waar gaat je proefschrift c.q. onderzoek over?

Mijn proefschrift richt zich op de toepassing van laag gedoseerde aspirine voor de preventie van spontane vroeggeboorte en daarnaast op het voorspellen van spontane vroeggeboorte. Het hoofdartikel beschrijft de APRIL-studie: een multicenter placebogecontroleerde RCT waarin het effect van aspirine 80 mg op de preventie van herhaalde spontane vroeggeboorte wordt onderzocht. Er was een niet-significante trend van minder vroeggeboorte in de aspirinegroep, en deze trend werd sterker onder vrouwen die therapietrouw waren. Helaas had de studie onvoldoende power. We concludeerden dat een klein effect van aspirine of een effect bij een subgroep vrouwen niet uitgesloten kon worden. Verder hebben we in mijn proefschrift gekeken naar de langetermijneffecten van antenatale blootstelling aan aspirine. Slechts twee RCT's hebben follow-up onderzoek verricht tot een leeftijd van maximaal

18 maanden. Op basis van deze data zijn er geen aanwijzingen voor schadelijke effecten en mogelijk zelfs positieve effecten op mortaliteit en de motorische ontwikkeling. Momenteel voeren we follow-up onderzoek uit bij de kinderen geboren uit de APRIL-studie op een leeftijd van 4 jaar. In het laatste deel van mijn proefschrift hebben we in een groot prospectief cohort een prognostisch model voor spontane vroeggeboorte ontwikkeld voor gebruik in het eerste trimester. De sterkste voorspellers waren nullipariteit en een eerdere spontane vroeggeboorte. Het model had onvoldoende voorspellende waarde voor toepassing in de praktijk. Naast de bekende risicofactoren voor spontane vroeggeboorte, zijn er ook potentiële risicofactoren die verder onderzoek verdienen. In het laatste hoofdstuk van mijn proefschrift laten we zien dat vrouwen met myomen een verhoogd risico hebben op vroeggeboorte.



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

Het gebruik van laag gedoseerde aspirine in de zwangerschap heeft de potentie verschillende perinatale uitkomsten te verbeteren die geassocieerd zijn met uteroplacentaire insufficiëntie, namelijk pre-eclampsie, dysmaturiteit, (spontane) vroeggeboorte en perinatale sterfte. Op basis van de resultaten van de APRIL-studie in combinatie met andere studies blijft aspirine een veelbelovend middel voor de preventie van (spontane) vroeggeboorte dat verder onderzoek verdient. Echter is er op dit moment onvoldoende bewijs voor de implementatie van aspirine voor de preventie van herhaalde spontane vroeggeboorte. Adviseer aspirine alleen bij vrouwen met risicofactoren voor (vroeg) pre-eclampsie, zoals beschreven in de Nederlandse richtlijn. Het gebruik van aspirine in de zwangerschap lijkt veilig op de korte en lange termijn.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Ik stel voor om het effect van aspirine op vroeggeboorte te onderzoeken in grote gerandomiseerde studies bij verschillende hoog-risicogroepen zoals

nulliparae of vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte. Daarnaast blijft fundamenteel onderzoek belangrijk om meer kennis te verkrijgen over de onderliggende pathofysiologische processen die een rol spelen in de multifactoriële etiologie van spontane vroeggeboorte. Dit zou mogelijk kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van gerichte preventieve therapieën.

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

Een vraag die werd gesteld door een opponent, en die nu ook landelijk ter discussie staat, is of aspirine geadviseerd moet worden aan alle (nullipara) zwangere vrouwen voor preventie van o.a. pre-eclampsie en vroeggeboorte. De RCT van Hoffman et al. (Lancet, 2020) liet een 11% reductie zien van vroeggeboorte <37 weken en 25% reductie van vroeggeboorte <34 weken onder nulliparae in lage- en middeninkomenslanden die aspirine 81 mg of placebo gebruikten. Hoewel we weten dat nullipariteit een belangrijke risicofactor is voor zowel vroeggeboorte als pre-eclampsie en prognostische modellen beperkte voorspellende waarde hebben, lijkt het wat mij betreft nog te vroeg om aspirine voor te schrijven aan alle nulliparae. Gezien de populatieverschillen tussen hoge-inkomenslanden en midden- en lage-inkomenslanden, lijkt het zinvol eerst een grote RCT in hoge-inkomenslanden uit te voeren.

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

VIN, vHSIL en vulvacarcinoom: lopende en toekomstige studies

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

i.s.m. drs. F.O. Voss, arts-onderzoeker, Amsterdam UMC

Vulvacarcinoom is een zeldzame vorm van kanker die in toenemende mate voorkomt. In Nederland worden jaarlijks 450 vrouwen gediagnostiseerd met vulvacarcinoom.¹ In de meeste gevallen betreft het een plaveiselcelcarcinoom, die kan worden voorafgegaan door de voorloperafwijking vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN). VIN en vulvacarcinoom worden deels veroorzaakt door infectie met het humaan papillomavirus (HPV) en deels ontstaan deze onafhankelijk van HPV.

Persisterende HPV-infectie kan leiden tot ontwikkeling van een hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL), de HPV-gerelateerde voorloperafwijking van vulvacarcinoom. HSIL komt meestal voor bij patiënten onder de 60 jaar, waarbij roken en immunosuppressie ook als risicofactoren worden beschouwd. Bij patiënten met HSIL is het kankerrisico relatief laag, met een risico van ongeveer 10% na tien jaar. De behandeling van HSIL omvat meestal topicale behandeling middels imiquimod (Aldara), lasertherapie of chirurgische excisie.² Deze behandelingen zijn echter belastend en meerdere chirurgische ingrepen kunnen aanzienlijke verminking veroorzaken. Het succes van deze behandelingen is moeilijk te voorspellen met in de loop van de tijd, tot in wel 50% van de gevallen, opnieuw afwijkingen.

De HPV-onafhankelijke voorloperafwijking wordt vaak gezien bij patiënten met lichen sclerosus (LS). LS kan leiden tot een HPV-onafhankelijke VIN, ook wel gedifferentieerde VIN (dVIN) genoemd. Hoewel HSIL veel vaker voorkomt dan dVIN, is de HPV-onafhankelijke variant het meest agressief met een zeer hoog kankerrisico, namelijk 60% na 10 jaar. De

standaardbehandeling voor dVIN bestaat dan ook uit chirurgische excisie gevolgd door frequente follow-up. Hoewel er in toenemende mate meer aandacht is voor dVIN en het de laatste jaren beter wordt herkend, blijft het een lastige diagnose, zowel klinisch als histopathologisch. Recente inzichten tonen aan dat in de groep patiënten met HPV-onafhankelijke VIN, diegenen met een p53-mutante variant het hoogste kankerrisico hebben.³ Ook voor patiënten met vulvacarcinoom geldt dat een HPV-onafhankelijke/p53-mutante variant geassocieerd wordt met een minder gunstige prognose.⁴ Het is dus belangrijk om in kaart te brengen om welk type VIN en vulvacarcinoom het gaat. Het volgen van preventieve maatregelen, zoals HPV-vaccinatie en het vermijden van risicofactoren, kunnen het risico op VIN en vulvacarcinoom helpen verminderen. Het vroegtijdig herkennen van een vulvaire premaligniteit is cruciaal om kankerontwikkeling te voorkomen.

VENUS

drs. F.O. Voss, arts-onderzoeker, Amsterdam UMC

De VENUS (Vulvaire intra-Epitheliale Neoplasie in sitU Studie) is een prospectief opgezette, multicenter niet-WMO-plichtige studie waarbij patiënten met een eerste diagnose hooggradige VIN worden geïncludeerd (zonder voorgeschiedenis van vulvacarcinoom). Het doel is om op systematische wijze klinische gegevens van vrouwen met hooggradige VIN te verzamelen. Patiënten worden behandeld volgens de reguliere zorg. Bij deelname geven patiënten toestemming voor het verzamelen van klinische gegevens over het ziektebeloop en het opragen en gebruik van restmateriaal (van biopsies/excisijs) voor moleculair onderzoek. Op basis van

recent onderzoek in een groot historisch cohort van patiënten met hooggradige VIN vonden we dat expressie van bepaalde methyleringsbiomarkers gerelateerd is aan de ernst van de afwijking en een verhoogd kankerrisico.⁵ Deze bevindingen hopen we te valideren in het VENUS-cohort. Hierbij zal de expressie van de geïdentificeerde biomarkers worden gerelateerd aan het ziektebeloop en de therapierespons. Momenteel zijn er vijftien deelnemende centra waar patiënten worden geïncludeerd. Het doel is om 300 inclusies te behalen, er zijn reeds 181 patiënten zijn geïncludeerd.

VULCANize2

dr. L.S. Nooij (gynaecoloog-oncoloog LUMC) i.s.m. prof. dr. F. Amant, gynaecoloog-oncoloog, NKI-AvL; dr. E. Schaake, radiotherapeut, NKI-AvL; prof. dr. A.K.L. Reyners, internist-oncoloog, UMCG en dr. H. Zijlmans, gynaecoloog-oncoloog, NKI-AvL

De VULCANize2-studie is een multicenter gerandomiseerde studie waarin de effectiviteit van neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie wordt vergeleken met primaire chemoradiatie als behandeloptie voor patiënten met een lokaal gevorderd vulvacarcinoom (LAVC).

Ongeveer 10-20% van de patiënten met een vulvacarcinoom presenteert zich met LAVC. Voor deze patiënten is de behandeling momenteel niet gestandaardiseerd en zijn de behandelopties beperkt. Chirurgische behandeling is soms een optie door middel van een exenteratie met het aanleggen van een uro- en/of colostoma. Dit is een zeer uitgebreide en mutilerende operatie met een hoge kans op morbiditeit of zelfs peri-operatieve mortaliteit. De laatste jaren is primaire chemoradiatie onderzocht als alternatieve, orgaansparende behandeloptie. Echter, deze

behandeling gaat gepaard met een hoge kans op morbiditeit zoals radiatie dermatitis, blaasproblematiek en gastro-intestinale toxiciteit. De kans op morbiditeit na behandeling met chemoradiatie is verbeterd ten gevolge van ontwikkelingen binnen de radiotherapie. Desondanks is er nog altijd behoefte aan een behandeling met een lagere kans op morbiditeit zonder in te leveren op oncologische uitkomsten. Daarom is de VULCANize2-studie opgezet. Vrouwen ouder dan 18 jaar die gediagnosticeerd zijn met een LAVC en met een histologisch bevestigd primair of recidief plaveiselcarcinoom van de vulva FIGO-stadium II - IVa waarbij behandeling middels primaire chemoradiatie of exenteratieve chirurgie noodzakelijk is, komen in aanmerking. Pa-

tiënten die voldoen aan de inclusiecriteria zullen worden gerandomiseerd voor behandeling middels drie tot vier kuren carboplatine/paclitaxel, gevolgd door chirurgie bij goede respons of primaire chemoradiatie, bestaande uit zes weken uitwendige bestraling van de vulva en liezen, gecombineerd met wekelijks cisplatine.

De primaire uitkomstmaat van deze studie is locoregionale controle 24 maanden na afronding van de behandeling. De secundaire eindpunten zijn (ziektevrije) overleving, recidief patronen, preventie van trimodale behandeling, morbiditeit en complicaties en kwaliteit van leven. In totaal zullen 98 patiënten worden geïncludeerd in de VULCANize2-studie.

V2SLN

dr. H.C. van Doorn, gynaecoloog-oncoloog, ErasmusMC Rotterdam

De V2SLN-studie is opgezet om te onderzoeken of bij vrouwen met een eerste recidief vulvacarcinoom de sentinel node (SN)-procedure toegepast kan worden om eventuele kliermetastasen op te sporen. Daarnaast worden alle vrouwen met een eerste recidief gevraagd om te participeren in een observationeel cohortonderzoek. Voor deze studie komen vrouwen in aanmerking die gediagnosticeerd zijn met een eerste recidief vulvacarcinoom, ongeacht de eerste behandeling. Na klinisch en radiologisch onderzoek wordt vastgesteld of de patiënte in aanmerking komt voor de SN-procedure. De voorwaarden zijn hiervoor hetzelfde als bij

Tabel 1. Overzicht studies

Studie	Design	Vraagstelling	Primaire uitkomstmaat	Inclusies
VENUS	Prospectief, multicenter cohortstudie	Is expressie van bepaalde methyleringsbiomarkers gerelateerd aan de ernst van de afwijking en een verhoogd kankerrisico?	Validatie van bevindingen uit een eerder historisch cohort	Beoogd: 300 Behaald: 181
VULCANize2	Multicenter gerandomiseerde trial	Wat is de effectiviteit van neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie vergeleken met primaire chemoradiatie als behandeloptie voor patiënten met lokaal gevorderd vulvacarcinoom?	Locoregionale controle 24 maanden na afronden van de behandeling	Nog niet begonnen
V2SLN	Prospectief, multicenter observationeel cohort	Kan een sentinel node-procedure worden toegepast bij vrouwen met een eerste recidief vulvacarcinoom om kliermetastasen op te sporen?	Voorkomen van volledig lieskliertoelet	Nog niet gestart
APOLLO	Prospectieve, multicenter fase II niet-gecontroleerde klinische studie	Bestuderen van klinische werkzaamheid en immunosuppressie van neoadjuvante PD-1-blokkade in vulvacarcinoom	Objectieve klinische respons gemeten in het verschil in tumorgrootte voor en na pembrolizumab	Nog niet gestart
VULVACCIN	Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie	Verminderd aanvullende HPV-vaccinatie in vergelijking met een placebo tijdens de behandeling van vHSIL een recidief na 24 maanden?	Recidief vHSIL	Nog niet gestart
GROINS V-III	Multicenter, prospectieve fase 2-studie	Is of radiochemotherapie (radiotherapie met een boost tot 56Gy, gecombineerd met wekelijks cisplatin) een alternatief voor een inguinofemorale lymfadenectomie bij patiënten met een vroeg stadium vulvacarcinoom en een metastase >2 mm in de schildwachtklier?	Aantal liesrecidieven twee jaar na primaire behandeling	Beoogd: 157 Behaald: 21

een primaire tumor; dus de tumor is unifocaal, kleiner dan 4 cm, zo gesitueerd dat peritumorale injectie mogelijk is en de klieren niet verdacht zijn. Alleen als bij de eerste behandeling zowel een lieskliertoilet als bestraling van de lies of liezen is toegepast komt de patiënte niet in aanmerking voor de SN-procedure.

Indien hieraan wordt voldaan, zal patiënte in overleg met de behandelaar een keuze maken voor: a) de standaardbehandeling (volledig lieskliertoilet), b) de SN-node procedure of c) geen behandeling van de lies. Wanneer gekozen wordt voor de SN-procedure is het van belang dat besloten wordt hoe het beleid zal zijn als de procedure faalt. De patiënte kan dan alsnog kiezen voor een klierdissectie of ervoor kiezen om de lies niet te behandelen. Alle studiedeelnemers worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen. Vrouwen die een SN-procedure ondergaan krijgen na zes en twaalf maanden een echografie van de liezen om eventuele liesmetastasen eerder op te sporen. De onderzoekers verwachten dat bij tenminste 70% van de uitgevoerde procedures bij de operatie de schildwachtklier kan worden opgespoord. Het onderzoek zal gecontinueerd worden als het bij tenminste 60% van de eerste honderd geopereerde vrouwen een- of tweezijdig een lieskliertoilet kan voorkomen.

APOLLO

dr. K.E. Kortekaas, aios gynaecologie, LUMC, postdoc LUMC, Oncode Institute; dr. M.I.E. van Poelgeest, gynaecoloog-oncoloog, LUMC

De APOLLO-studie is opgezet om te onderzoeken of immunotherapie een nieuwe neoadjuvante behandelingsstrategie voor patiënten met stadium I-III vulvacarcinoom kan zijn. De huidige behandeling van vulvacarcinoom bestaat uit excisie eventueel gevolgd door (chemo)radiotherapie en gaat gepaard met veel morbiditeit. Op basis van translationeel onderzoek onderzochten we de mogelijkheid van immunotherapie als nieuwe effectieve behandeling. Hierbij vonden we dat bij vulvacarcinoom het immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de overleving en ziektevrije overleving.⁶ De gedachte

hierachter is dat de immuuncellen in het vulvacarcinoom via bepaalde 'schakelaars' worden uitgezet zodat de tumor ongestoord verder kan groeien. Met checkpoint inhibitors (PD-L1 blokker pembrolizumab) kunnen we deze schakelaars blokkeren waardoor de immuuncellen actief blijven en ze de tumor blijven aanvallen. Dit onderzoek vormde de basis voor de APOLLO-studie.

In totaal zullen veertig patiënten uit het LUMC, UMCG en EMC meedoen aan de APOLLO-studie. Patiënten krijgen twee kuren neoadjuvante pembrolizumab (PD-L1 blokker) gevolgd door de standaardbehandeling. Het primaire eindpunt van de studie is de objectieve klinische respons gemeten in het verschil in tumorgrootte voor en na pembrolizumab. Verder wordt gekeken naar de activatie, proliferatie en migratie van specifieke T-cellen na PD-1 blokkade.

GROINSS-V III

W.L. van der Kolk, promovendus; dr. M.H.M. Oonk gynaecoloog-oncoloog, UMCG

De GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer III (GROINSS-V III) is opgezet om te onderzoeken of radiochemotherapie (radiotherapie met een boost tot 56Gy, gecombineerd met wekelijks cisplatin) een alternatief kan zijn voor een inguinofemorale lymfadenectomie bij patiënten met een vroeg stadium vulvacarcinoom en een metastase >2 mm in de schildwachtklier. Naast effectiviteit en veiligheid wordt onderzocht of deze behandeling minder behandelinggerelateerde morbiditeit geeft.

Patiënten kunnen deelnemen wanneer zij een sentinel node (SN)-procedure hebben ondergaan conform de huidige richtlijnen. Wanneer pathologisch onderzoek van de verwijderde SN's laat zien dat er sprake is van een metastase >2 mm en/of extranodale groei, kunnen patiënten gecounseld worden voor deelname aan de studie. Ook bij meerdere micrometastasen in de SN('s) komen de patiënten in aanmerking. Alle patiënten die willen deelnemen aan GROINSS-V III ondergaan na de SN-procedure een liesbehandeling met radiochemotherapie in plaats van een inguinofemorale lymfadenectomie. Het

primaire eindpunt is het aantal liesrecidieven twee jaar na primaire behandeling. Secundaire eindpunten zijn behandelingsgerelateerde morbiditeit, kwaliteit van leven en ziektespecifieke overleving. Patiënten worden twee jaar lang driemaandelijks gecontroleerd. Stopping rules zijn opgesteld om continu het aantal liesrecidieven te monitoren. GROINSS-V III is in 2021 gestart en is momenteel open in het UMC Groningen, Erasmus UMC, Radboud UMC, UMC Utrecht, Leiden UMC en Catharinaziekenhuis Eindhoven. Tevens wordt er geïncludeerd in centra in de Verenigde Staten en Canada. In totaal willen we 157 patiënten includeren. Momenteel zijn 21 patiënten geïncludeerd.

Referenties

1. IKNL. Zeldzame kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/zeldzame-kanker>].
2. NVOG. Richtlijn Premaligniteiten van de vulva (VIN) 2021 [Available from: https://richtlijnen.database.nl/richtlijn/premaligniteiten_van_de_vulva_vin].
3. Thuijs NB, van Beurden M, Duin S, Heide-man DAM, Berkhof J, Steenberg RDM, Bleeker MCG. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk. *Histopathology*. 2023.
4. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, Ewing-Graham PC, Creutzberg CL, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol*. 2020;159(3):649-56.
5. Voss FO, Thuijs NB, Duin S, Ozer M, van Beurden M, Berkhof J, et al. Clinical validation of methylation biomarkers for optimal detection of high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2023;153(4):783-91.
6. Kortekaas KE, Santegoets SJ, Tas L, Ehsan I, Charoentong P, van Doorn HC, van Poelgeest MIE, Mustafa DAM, van der Burg SH. Primary vulvar squamous cell carcinomas with high T cell infiltration and active immune signaling are potential candidates for neoadjuvant PD-1/PD-L1 immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003671. doi: 10.1136/jitc-2021-003671. PMID: 34716208; PMCID: PMC8559240.





Ruggenprik en het risico op interventies durante partu



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

Een nationale retrospectieve cohortstudie in Nederland toonde aan dat epidurale analgesie (EDA) tijdens de bevalling gepaard gaat met een significant hoger risico op een spoedbevalling wegens verdenking foetale nood, zelfs na correctie voor relevante confounders.¹ Gezien de beperkingen van grootschalige retrospectieve databases was het van belang om deze bevindingen te onderzoeken in een prospectieve studie.

We hebben daarom een post-hoc per-protocolanalyse van de RAVEL-studie gedaan.² Dit was een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde equivalentiestudie waarin EDA met patient-controlled remifentanil analgesia (PCRA) werd vergeleken.^{3,4} In totaal zijn er 619 vrouwen geïncludeerd met eenlingzwangerschappen tussen de 36+0 en 42+6 weken zwangerschapsduur en willekeurig toegewezen aan pijnstilling met EDA of PCRA. De primaire uitkomstmaat was het optreden van een spoedbevalling wegens verdenking foetale nood, met secundaire uitkomsten gericht op bevallings- en neonatale uitkomsten.

Van de vrouwen met EDA onderging 14,8% een spoedbevalling wegens verdenking foetale nood vergeleken met 8,3% bij PCRA (OR= 1,69; 95% BI (1,01; 2,83)). Bovendien was er een significant lineair verband tussen verdenking foetale nood en geboortegewichtkwintiel ($p=0,003$). De incidentie van een spoedbevalling wegens foetale nood was het hoogst bij vrouwen die EDA kregen en met een neonaat binnen het laagste geboortegewichtkwintiel. Concluderend blijkt uit deze studie dat het gebruik van EDA geassocieerd is met een hoger risico op spoedbevallingen wegens verdenking foetale nood in vergelijking met PCRA. Daarnaast blijkt het geboortegewichtkwintiel van de baby een belangrijke voorspeller te zijn van een interventie vanwege verdenking foetale nood, ongeacht de gebruikte pijnstillingsmethode. Belangrijk om te vermelden is dat de ruggenprik de meest effectieve vorm van pijnbestrijding tijdens de bevalling

is. Vrouwen moeten deze optie (goed voorgelicht) kunnen kiezen wanneer ze behoefte hebben aan pijnverlichting. Onze onderzoeken zijn hypothesegenererend en er is geen bewijs van causaliteit. De hypothese achter de resultaten is dat EDA door hemodynamische veranderingen placenta-insufficiëntie op de spits drijft en zo foetale nood ontstaat. We benadrukken echter het belang van vervolgonderzoek naar het mechanisme, optimale doseringsstrategieën en monitoring bij EDA waarbij extra aandacht moet zijn voor zwangeren met een vermoeden van verminderde placentafunctie.

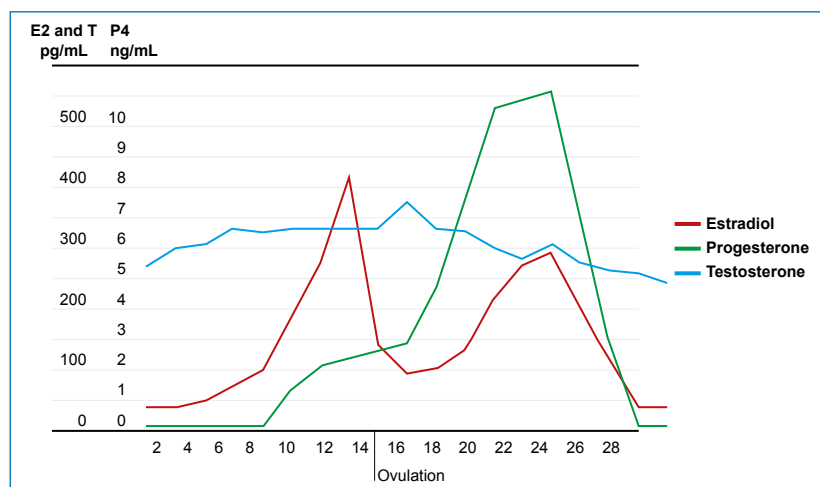
E. Tabernee Heijtmeyer et al

Referenties

1. Damhuis SE, Groen H, Thilaganathan B, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Effect of intrapartum epidural analgesia on emergency delivery rates for fetal compromise: nationwide retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;10.1002/uog.26309. doi:10.1002/uog.26309
2. Tabernee Heijtmeyer ESE, Groen H, Damhuis SE, Freeman LM, Middeldorp AJM, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Use of epidural analgesia and emergency delivery for fetal compromise: post-hoc analysis of the RAVEL study, multicenter randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jul 13.
3. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, Hollmann MW, Woiski MD, Porath M, van den Berg HJ, van Beek E, Borchert OW, Schuitemaker N, Sikkema JM, Kuipers AH, Logtenberg SL, van der Salm PC, Oude Rengerink K, Lopriore E, van den Akker-van Marle ME, le Cessie S, van Lith JM, Struys MM, Mol BW, Dahan A, Middeldorp JM. Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *BMJ* 2015; 350: h846. 11.
4. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, van Huizen ME, Bremer HA, van den Akker ES, Woiski MD, Porath MM, van Beek E, Schuitemaker N, van der Salm PC, Fong BF, Radder C, Bax CJ, Sikkema M, van den Akker-van Marle ME, van Lith JM, Lopriore E, Uildriks RJ, Struys MM, Mol BW, Dahan A, Middeldorp JM. Remifentanil patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labour. A multicentre randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 63.

Is progesteron een belangrijke oorzaak van borstkanker?

Het risico om borstkanker te ontwikkelen van een vrouw in westerse landen is circa 15%.⁵ Wij hebben een literatuuranalyse uitgevoerd om het verband te onderzoeken tussen dit hoge risico en het totale aantal menstruele cycli (MC's) van een vrouw met speciale aandacht voor de rol van de geslachtshormonen oestradiol, progesteron en testosteron (figuur 1).⁶ De incidentie van borstkanker blijkt lager bij vrouwen met minder MC's door fysiologische variaties (zoals late menarche, vroege overgang, zwangerschap en borstvoeding), genetische afwijkingen (zoals hypogonadotrope syndromen) en pathologische aandoeningen (zoals anorexia nervosa, primaire ovariële insufficiëntie (POI) en premenopauzale ovariectomie). Bij pathologische afwijkingen zonder MC's zoals het *complete androgen insensitivity syndrome* (CAIS) komt borstkanker vrijwel niet voor. Bij genetische afwijkingen en in transgender situaties met normaal ontwikkelde borsten en aanwezigheid van oestrogenen maar geen progesteron, is borstkanker zeldzaam.⁷ Naast deze epidemiologische informatie wijst ook de moleculaire biologie op een essentiële rol van progesteron en niet van oestrogenen of testosteron. Borstkanker ontstaat door genetische mutaties in normaal borstweefsel. Essentieel hierbij is dat progesteron een sterk proliferatief effect heeft op normaal borstepitheel, terwijl oestradiol en testosteron nauwelijks proliferatie veroorzaken. Het ontstaan van borstkanker veroorzakende mutaties is sterk gekoppeld aan proliferatie-geassocieerde DNA-replicatiefouten; de herhaalde en intermitterende stimulatie van het borstepitheel door progesteron tijdens ovulatoire MC's zal de epitheliale mutatiebelasting sterk verhogen.^{8,9} Langlevende cellen in borstweefsel, zoals stamcellen, kunnen mutaties langdurig dragen en de periode tussen mutatie en diagnose duurt minstens een decade of langer.¹⁰ Het lijkt er dus op dat oestrogenen borstkanker niet veroorzaken, maar wel de groei van de 75% reeds bestaande oestrogeen-receptorpositieve borstkankers kunnen stimu-

Figuur 1. Oestradiol- (E2 pg/mL), progesterone- (P4 ng/mL) en testosterone- spiegels (T pg/mL) gedurende een normale menstruele cyclus

leren en daarmee de indruk wekken dat oestrogenen borstkanker veroorzaken. Dit zou verder betekenen dat borstkankers gediagnostiseerd na minder dan een decade gebruik van hormonale anti-conceptiva of postmenopauzale hormoonsubstitutie niet veroorzaakt zijn door deze exogene hormonen, maar het gevolg zijn van stimulatie van bestaande hormoongevoelige borstkankers, veroorzaakt door eerdere MC's en progesteron-gerelateerde mutaties. Ook vermoeden wij dat zogenaamde omgevingsfactoren zoals lifestyle, gewicht, dichtheid borstweefsel en dergelijke die in verband gebracht worden met borstkanker grotendeels stimulerende factoren zijn van bestaande borstkanker en alleen bij uitzondering zelf mutageen zijn, zoals bij alcohol, roken en toxische milieufactoren.⁵ Circa 10% van de borstkankers worden veroorzaakt door genetische factoren zoals de aanwezigheid van het BRCA1- of BRCA2-gen.¹¹ Dergelijke genen interfereren met DNA-herstel (DNA repair) en kunnen daardoor al op jonge leeftijd leiden tot borstkanker met progesteron als belangrijke risicofactor. Gezien deze bevindingen menen wij dat het zinvol zou zijn om medische strategieën te ontwikkelen, waarbij vrouwen niet langer worden blootgesteld aan natuurlijk progesteron of aan farmaceutische progestagenen.

H.J.T. Coelingh Bennink

Referenties

5. Cancer Research UK. Breast cancer statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/>

health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer (accessed July 20, 2023).

6. Coelingh Bennink HJT, Schultz IJ, Schmidt M, et al. Progesterone from ovulatory menstrual cycles is an important cause of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1): 60.
7. Coelingh Bennink HJT, Egberts JFM, Mol JA, Roes KCB, van Diest PJ. Breast Cancer and Major Deviations of Genetic and Gender-related Structures and Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9): e3065-74.
8. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017; 355(6331): 1330-4.
9. Brisken C, Scabia V. 90 YEARS OF PROGESTERONE: Progesterone receptor signaling in the normal breast and its implications for cancer. *J Mol Endocrinol* 2020; 65(1): T81-T94.
10. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(7): 1038-48.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402-16.

Sacrospinale fixatie of Manchester bij uterusprolaps?

Jaarlijks worden in Nederland 15.000 patiënten geopereerd aan verzakingsklachten of urine-incontinentie. Het lifetime risico op een verzakingsoperatie ligt tussen de 11 en 20%.^{12,13} In geval van baarmoederverzakking zijn er verschillende mogelijkheden voor chirurgisch

herstel. Een vaginale baarmoederverwijdering werd in het verleden vaak uitgevoerd, maar deze heeft plaats moeten maken voor baarmoedersparende technieken.¹⁴ De twee meest uitgevoerde baarmoedersparende technieken zorgen voor herstel van de positie van baarmoeder door het ophangen van de baarmoeder met een onoplosbare hechting (sacrospinale fixatie (SSF)) of door het inkorten van de originele ophangbanden in combinatie met verwijderen van een stukje van de baarmoedermond (Manchester procedure (MP)).

Beide technieken worden al decennia uitgevoerd, maar een vergelijkende studie had nog niet eerder plaatsgevonden. Daarom is in 2018 is de SAM-studie van start gegaan in 26 Nederlandse ziekenhuizen.¹⁵ In deze studie werden patiënten gerandomiseerd voor een van beide technieken en gedurende twee jaar gevolgd. Het betreft een gerandomiseerde studie met een non-inferiority design. Er werden 434 patiënten geïncludeerd die een primaire baarmoederverzakking hadden waarbij POP-Q punt D gelijk of kleiner dan -1 cm was. Een eerdere verzakingsoperatie of de noodzaak voor incontinentiechirurgie waren redenen voor exclusie. Naast het middelste compartiment mochten gelijktijdig ook andere compartimenten geopereerd worden.

De resultaten van de gerandomiseerde SAM-studie na twee jaar follow-up laten zien dat de SSF inferieur is ten opzichte van de MP.¹⁶ De primaire uitkomstmaat was een samengestelde uitkomstmaat van succes, waarbij succes betekende dat er twee jaar na de operatie geen recidief van klachten en verzakking was en geen heroperatie had plaatsgevonden. Het verschil in succeskans tussen de twee operatietechnieken was 10,3% (SSF 77,0% versus MP 87,3% (CI 95% -18,3 tot -2,3). Er werd ook minder recidief van ernstige blaasverzakkingen gezien na de MP (verzakking voorbij het hymen SSF 10,2% versus MP 2,6%, (95%CI 2,9 tot 12,4)) en dat was ook terug te zien in het aantal hernieuwde operaties. De SSF beschermde vrouwen wel wat beter tegen recidief van een verzakking van de darm, maar dat leidde niet tot minder klachten of minder hernieuwde operaties. Er waren geen verschillen tussen de operaties wat betreft

complicaties, kwaliteit van leven en verbetering van klachten. De SSF was gemiddeld € 1500 duurder als we keken naar alle gemaakte kosten in het eerste jaar na de operatie.

Kortom: de MP leidde vaker tot succesvolle behandeling.

S.F.M. Schulten en R.A. Enklaar

Referenties

- Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(5):1096-100.
- de Boer TA, Sliker-Ten Hove MC, Burger CW, Kluivers KB, Vierhout ME. The prevalence and factors associated with previous surgery for pelvic organ prolapse and/or urinary incontinence in a cross-sectional study in The Netherlands. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;158(2):343-9.
- Enklaar RA, van IMN, IntHout J, Haan SJH, Rijssenbeek O, Bremmer RH, et al. Practice pattern variation: treatment of pelvic organ prolapse in The Netherlands. *International urogynecology journal*. 2021.
- Schulten SFM, Enklaar RA, Kluivers KB, Van Leijssen SAL, Jansen-Van Der Weide MC, Adang EMM, et al. Evaluation of two vaginal, uterus sparing operations for pelvic organ prolapse: Modified Manchester operation (MM) and sacrospinous hysteropexy (SSH), a study protocol for a multicentre randomized non-inferiority trial (the SAM study). *BMC women's health*. 2019;19 (1) (no pagination)(49).
- Enklaar RA, Schulten SFM, van Eindhoven HWF, Weemhoff M, van Leijssen SAL, van der Weide MC, et al. Manchester Procedure vs Sacrospinous Hysteropexy for Treatment of Uterine Descent: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(7):626-35.

Schadelijke effecten antenatale corticosteroiden

Bij een dreigende vroeggeboorte onder de 34 weken amenorroeduur, zorgen corticosteroiden voor een versnelde longrijping. Deze interventie is daarom zeer effectief in het verlagen van de morbiditeit en mortaliteit van prematuur geboren neonaten.¹⁷ Maar antenatale corticosteroiden hebben ook nadelen; zo bleek bijvoorbeeld de hoofdomtrek kleiner bij neonaten die hieraan waren blootgesteld.

Het voorspellen van vroeggeboorte is lastig: een deel van deze kinderen wordt alsnog a terme geboren. Mogelijk is het voor hen dus alleen nadelig dat zij zijn

blootgesteld aan corticosteroiden. Om te onderzoeken hoe groot de eventuele negatieve effecten op deze groep kinderen zijn, voerde een Canadese groep een meta-analyse uit.¹⁸ Zeven gerandomiseerde en tien populatiestudies werden geïncludeerd, waarin in totaal 1,6 miljoen kinderen werden onderzocht. In de gerandomiseerde studies bleek 37% van kinderen alsnog a terme te worden geboren en in de populatiestudies zelfs 45%. Deze a terme geboren neonaten bleken een verhoogd risico te hebben op opname op de neonatale intensive care (aOR 1,49, 95% BI 1,19-1,89), hypoglycemieën (RR 2,12, 95% BI 1,63-2,76), intubatie (RR 2,59, 95% BI 1,39-4,81) en een kleinere hoofdomtrek (gecorrigeerd gemiddeld verschil -0,21, 95% BI -0,29 - -0,13) wanneer zij antenataal waren blootgesteld aan corticosteroiden voor longrijping. Op de langere termijn bleken zij vaker neurologische ontwikkelingsstoornissen of gedragsstoornissen te ontwikkelen (aHR 1,47,

95% BI 1,36-1,60). Baat het niet, dan lijken corticosteroiden voor deze groep kinderen dus wel te schaden.

Om deze schade te reduceren pleiten de auteurs voor een minder liberaal gebruik van corticosteroiden antenataal. Volgens hen zijn er betere modellen nodig om te voorspellen welke kinderen echt te vroeg geboren zullen worden. Verder wordt onderzocht of lagere doses corticosteroiden ook kunnen leiden tot een betere balans in gezondheidswinst en -risico's.

FV

Referenties

- McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12)
- Ninan K, Gojic A, Wang Y, et al. The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *BMJ*. 2023 Aug 2

Antwoorden Gynfeud 24

G₂

Antwoord op vraag 1: b

Refoetalisatie is de terugkeer van de foetale circulatietoestand doordat de ductus Botalli (bij prematuren) weer opengaat.

Antwoord op vraag 2: Salpingectomie en tuba extirpatie zijn beide goed.

We gebruiken geen mengeling van Grieks en Latijn. Salpinx is Grieks voor eileider, wat eigenlijk trompet betekent. Het Latijnse woord voor eileider is tuba. Ectomie komt van "εκ-τεμνω" (uitsnijden). Extirpatie komt van het Latijnse extipare (ontwortelen/uitroeien). Resectie komt uit het Latijn en is afgeleid van het woord reseco: afsnijden.



