

ntog 01

2024

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met onder andere:

Hemofagocytair syndroom in de zwangerschap // Casus: Avulsie van corpus uteri ter hoogte van de cervix na laparotomische sterilisatie // Endometriose en zwanger: dat maakt het er niet per se makkelijker op



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
M.H. Mochtar, 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 € 224,-. Studenten € 98,-. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 98,-. Buitenland € 326,-. Studenten buitenland € 162,-.
Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31 december.
Aanmelden en opzeggen van abonnementen en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

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

OPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1.850 ex., 8 x per jaar.
NTOG vol.137#2 verschijnt 23 maart 2024.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd 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

Nancy Holt, Sun Tunnels 1973-76
Fotografie door Lindsay Daniels

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Ryego*
Gedeon Richter | *Advertorial ESHRE 2023*
Besins Healthcare | *Oestrogeel*
Besins Healthcare | *Oestrogeel Wikkel*

ISSN 0921-4011

Inhoud

- Editorial**
4 **'Outlier'**
dr. Annemijn Aarts
- Bestuur NVOG**
5 **Het bestuur & 2024**
dr. Jolise E. Martens
- Kort Nieuws**
6 **Op een "netwerkend" 2024! | Nieuwe website voor NTOG | Is het B1? | O wee | NTOG Kunstsalon | Gynfeud 26**
- Ingezonden**
8 **Goede geneeskunde**
dr. N. Exalto, dr. J.J. Duvekot
- Actueel**
9 **Kerkhof & Kerkhof: een levendige avond over de overgang**
prof. dr. V. Mijatovic
- Ingezonden**
10 **De PREMI-trial: mislukking verzekerd**
dr. W. Vlaanderen
- 11 **Reactie op 'De PREMI-trial'**
dr. E.E.L.O. Lashley, dr. M.L.P van der Hoorn, prof. dr. M. Goddijn
- Focus op historie**
12 **De obductie van de gravin van Reitzenstein - Een beschrijving van endometriose uit de 18e eeuw (?)**
dr. R.M.F. van der Weiden, prof. dr. D. Haberland, prof. dr. R. Sedivy *et al.*
- Koepel gynaecoloog en maatschappij**
16 **Woorden voor het nieuwe jaar**
dr. Yadira Roggeveen
- Ingezonden**
17 **Reactie op 'Sterilisatie, wie is verantwoordelijk voor spijs?'**
dr. S.M. van der Kooij, prof. dr. S. Veersema
Reactie op 'Aspirine & de preventie van (spontane) vroeggeboorte'
dr. R.M.F. van der Weiden
- Netwerkzorg**
18 **Hoe zorgen we dat het werkt?**
dr. A.A. Vos, dr. E.V.A. Bouwsma, drs. D.M. Bos *et al.*
- Concreto**
23 **Ja, maar op internet staat...**
drs. M. Bensink
- Oorspronkelijke artikelen**
26 **Hemofagocytair syndroom in de zwangerschap**
drs. L. Oosterveer, dr. L. Saleh, drs. L. Jansen
- 30 **Casus: Avulsie van corpus uteri ter hoogte van de cervix na laparotomische sterilisatie**
drs. M.S.F. van Hees, drs. I. Gomes Bravio, drs. V.N.G. Marcha
- 32 **Pijnstilling na sectio caesarea: stand van zaken**
drs. O.F.C. van den Bosch, dr. L.M. Freeman, dr. L. Monen *et al.*
- 37 **Endometriose en zwanger: dat maakt het er niet per se makkelijker op**
dr. F.A.R. Jansen, drs. G.P. Frank, drs. M. Smeets *et al.*
- 41 **Casus: Ofloxacin, (her)ken de bijwerkingen!**
drs. S. Algra, dr. H. van Meir
- 42 **Casus: Hongeracidose in de zwangerschap**
E.M.E. Bovee, dr. N.O. Alers, dr. A. Koopmans *et al.*
- Column**
44 **Grenzeloos Groots Praten (over elkaar)**
dr. Jeroen van Dillen
- Hora Est**
45 **Pregnancy-related intrauterine adhesions. Prevalence, risk factors and prevention strategies**
Angelo Hooker
- UNO**
46 **Onderzoek binnen het prenatale screeningsveld: van wetenschap tot ethiek**
dr. N.E. Simons, drs. M.A. Lugthart
- 48 **Antwoorden Gynfeud 26**
- Wat komt er uit de PAN?**
49 **Thema uterusruptuur**
dr. Jeroen van Dillen, Janneke Otten-van Rossum, dr. Joost Zwart *et al.*
- OB GYN**
50 **IETA-1-model voor endometriumcarcinoom | PLACEMTA: Hysteroscopische morcellatie versus curettage voor de verwijdering van zwangerschapsresten | Minder onnodig verwijderen van ovaria op kinderleeftijd**
dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar *redacteurs*



'Outlier'

dr. Annemijn Aarts *hoofdredacteur*

Begin van januari gaf ik college aan een groep geneeskundestudenten over het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker en de HPV-vaccinatie. Ik leg uit dat de typen vaccins die er op de markt zijn verschillen in het aantal typen HPV waartegen ze beschermen. In het Rijksvaccinatieprogramma is gekozen voor Cervarix. Die beschermt tegen hrHPV-typen 16 en 18, die 87% van de cervixcarcinomen veroorzaken. Een student (ik noem haar even Isa) vraagt waarom er niet gekozen is voor een vaccin dat tegen meerdere typen beschermt.

Na enige discussie met de groep over maatschappelijke keuzes, vervolg ik mijn verhaal over het bevolkingsonderzoek. Isa stelt de vraag waarom we niet vaker dan eens in de vijf jaar screenen. En waarom ook niet bij vrouwen jonger dan 30 jaar als daarmee misschien meer cervixcarcinoom is te voorkomen?

Als gynaecoloog kennen we de redenen: de piekincidentie ligt boven de 30 jaar, onder de 30 hebben vrouwen nog grote kans op HPV te klaren en het duurt gemiddeld 12 jaar na een HPV-infectie tot aan het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Nee, hiermee voorkomen we niet 100% en dat is wederom een maatschappelijke afweging. Het bevolkingsonderzoek brengt kosten voor de maatschappij met zich mee, dus is er gekozen voor een zo 'kosteneffectief' mogelijk schema. Het gaat er dus deels om hoeveel cervixcarcinoom gevallen we 'accepteren'. Het levert een levendige discussie op met de groep waarna ik mijn college weer vervolg. Isa blijft wat voor zich uit staren. Na de les praat zij met een groepje studenten wat na. Wat blijkt: een familielid was vorig jaar overleden aan cervixcarcinoom, ondanks regelmatige uitstrijkjes. Tjsa, dan wordt het brede maatschappelijk verantwoorde verhaal ineens persoonlijk.

De medische wereld blijft zich verder ontwikkelen, en het is ook belangrijk dat we blijven innoveren. Toch rijst steeds vaker de vraag of de kosten van een nieuwe interventie opwegen tegen een potentieel hoger voordeel. Zo zijn er wat voorbeelden. In een recent artikel in *Human Reproduction* wordt ook die vraag gesteld voor add-ons (zoals *endometrial scratching*) bij een ivf-behandeling. Met een economisch rekenmodel rekenden de auteurs uit hoeveel effectiviteit (i.e. het krijgen van een levend geboren baby) een add-on oplevert.¹ Ze concludeerden dat in sommige situaties, afhankelijk van individuele kenmerken van een vrouw, het beter zou zijn om een nieuwe IVF-cyclus te starten dan een dure add-on toe te voegen. Een ander voorbeeld werd gepresenteerd op het Gynaecongres. Een internist-oncoloog illustreerde dat een behandeling met pembrolizumab, een vorm van immuuntherapie, een significante levensverlenging van een aantal maanden geeft aan patiënten met gemetastaseerd endometriumcarcinoom. Dus geweldig dat deze therapie nu beschikbaar is. Echter liet zij ook zien hoeveel een vergoede behandeling per patiënt kost. En dat was toch wel erg veel voor een middel dat uiteraard ook bijwerkingen geeft, en mogelijk ook een mindere kwaliteit van leven bij sommige patiënten.

Het kan ons niet ontgaan dat zorg steeds duurder wordt en de maatschappij niet meer alles kan betalen. Passende zorg wordt een belangrijk adagium, waarmee de overheid vooral geld wil besparen. En dan ontstaan dezelfde soort afwegingen tussen maatschappelijk en individueel patiëntenbelang als in de discussie met de studenten.

Maatschappelijk beleid wordt gemaakt op basis van statistiek en getallen op populatieniveau. Daarmee worden individuele mensen in onze spreekka-

mer automatisch een *outlier*. Het gesprek met die *outlier* is precies de kern van ons werk. Want de ene persoon is de andere niet. Voor die ene patiënt kan de dure behandeling een uitstekend idee zijn, terwijl dat voor de ander het juist niet is. Het is soms lastig om als dokter te laveren tussen het behartigen van de belangen van de patiënt en het in oog houden van de maatschappelijke uitdagingen. Volgens prof. Tijn Kool, hoogleraar bij Radboudumc, is dat gesprek met de patiënt juist waar passende zorg over gaat. Hij gaf dat mooi weer in een recent interview in *de Volkskrant* naar aanleiding van zijn oratie.² 'Door passende zorg komen we zo langzamerhand tot de kern van de gezondheidszorg. Door je af te vragen of bepaalde zorg past bij een patiënt, kom je tot een veel individuelere benadering. We komen erachter dat we moeten kijken naar de specifieke persoon in de spreekkamer: is iemand man of vrouw, oud of jong, relatief gezond of met meerdere ziekten, welke voorkeuren in het leven heeft hij of zij?'

Ik ben dokter geworden, omdat ik voor de *outlier* in de spreekkamer het verschil wil kunnen maken. Maar steeds meer dringt de gedachte op dat we de maatschappij eromheen niet kunnen negeren. Ik ben blij dat jonge studenten, zoals Isa, daar kritische vragen over stellen. Het is belangrijk om daar met elkaar over in gesprek te blijven: onderling als zorgprofessionals, maar juist ook met onze patiënten in de spreekkamer.

Referenties

1. Qian Feng, Wentao Li, Emily J Callander, Rui Wang, Ben W Mol. Applying a simplified economic evaluation approach to evaluate infertility treatments in clinical practice. *Human Reproduction*, dead265, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead265>
2. Interview Tijn Kool. Hoogleraar passende zorg: 'Zorg is niet altijd de oplossing, zorg kan ook schaden', de Volkskrant, 25 januari 2024. Michiel van de Geest.

Het bestuur & 2024

dr. Jolise E. Martens

Het nieuwe jaar is een maand oud en we zijn allemaal weer hard aan de slag om de beste zorg voor vrouwen te leveren. Ook het NVOG bestuur is na een geslaagde kerstlunch met de bureaumede werkers weer vol aan de gang.

In de laatste column van 2023 hebben we de plannen voor 2024 van de koepels en pijlers met je gedeeld. Vandaag willen we graag de lange termijnplanning en het daarvan afgeleide jaarplan van 2024 met je bespreken. Met dit jaarplan kunnen we je beter op de hoogte houden van onze plannen, en de behaalde successen met je viëren. Voor 2024 hebben we een aantal uiteenlopende onderwerpen gekozen die wij graag met jullie delen.

Gynae Goes Green! Deze commissie heeft inmiddels een vaste plek gekregen in onze agenda. De Nederlandse zorg is verantwoordelijk voor 7% van onze CO2 uitstoot. Het is belangrijk om dit zo snel mogelijk te verlagen. Dat is een uitdaging, maar daar wordt hard aan gewerkt. Zo is in (bijna) alle klinieken de groene OK geïmplementeerd. Wij blijven als NVOG dit het Groene OK project ook financieel ondersteunen. Op het gynaecologisch congres in 2024 zullen alleen nog vegetarische maaltijden geserveerd worden. Ook gaan we dit jaar verder aan de slag met vergroening van de NTOG. Duurzaamheid reikt natuurlijk verder dan het congres en ons tijdschrift. Het thema wordt de komende jaren meegenomen in onze beleidskeuzes.

Shared decision making en goede voorlichting is een belangrijk onderdeel van ons vak. Onze patiënten hebben de beste voorlichting nodig, niet alleen over behandelingen, maar ook over het voorkomen van ziekte en bevorderen van gezondheid zodat de zorg toegankelijk en betaalbaar is en blijft. Daarom zal de gynaecoloog.nl een revisie ondergaan. De commissie pre-

ventie die onder leiding staat van Annemarie Mulders zal hieraan bijdragen.

Iets wat je afgelopen jaar niet ontgaan zal zijn en wat het aankomend jaar veel aandacht zal vragen, is het Integraal Zorgakkoord (IZA): de zorg zal voor iedere vrouw toegankelijk moeten zijn en blijven. Dat zal ons de komende jaren op de werkvloer veel bezighouden. Een van de onderdelen van het IZA is netwerkzorg, het jaarthema van 2023. Vanwege het grote belang van deze netwerkzorg zullen we dit thema in 2024 continueren. Tijdens het gynaecologisch congres in november j.l. was er al veel aandacht voor dit onderwerp. Onder aanvoering van Malou Schreurs en Sanne Visser verwachten wij in 2024 samen verdere stappen te kunnen zetten.

Belangrijke pijlers van onze vereniging zijn de opleiding en wetenschap. De opleiding is recent herzien met LOGO (Landelijk Opleidingsplan Gynaecologie) en een logisch vervolg op BOEG). In alle clusters is in 2023 hard gewerkt om dit opleidingsplan te implementeren. In 2024 zullen we een digitale leeromgeving bouwen om onze cursussen die door velen van jullie georganiseerd worden, en van zeer goede kwaliteit zijn, beter en eenvoudiger aan te bieden. Dit zal onder andere leiden tot een beter overzicht. Andere wetenschappelijke verenigingen gingen ons al voor en wij zullen aansluiten en gebruik maken van hun bestaande expertise.

Natuurlijk moeten we niet alleen focussen op 2024, maar ook op de langere termijn. Wij, en ook jij, zijn daarom betrokken bij het programma van de Federatie Medisch Specialisten (FMS): Medisch Specialist 2035. Hoe ziet de zorg er over 10 jaar uit? Hoe wordt ons vak in 2035 uitgevoerd en wat voor artsen en gynaecologen hebben we hiervoor nodig? Moeten we bijvoorbeeld de gemeenschappelijke basiscur-

sus voor snijdende specialismen opnieuw invoeren? De Federatie en de Jonge Specialist denken samen met afgevaardigden van de wetenschappelijke verenigingen na over de toekomst. Denk je mee? Wij zullen aansluiten bij deze ontwikkelingen van de FMS en Medisch Specialist 2035 "vertalen" naar ons vak.

Twee ander nieuwe ontwikkelingen die wij als NVOG in 2024 gaan omarmen zijn Artificial Intelligence (AI) en Branding. Waarom?

Met AI gaan we kijken of we het maken van de notulen van vergaderingen kunnen vereenvoudigen. We houden jullie op de hoogte! In deze tijd van social media is het noodzakelijk om ons "merk", de gynaecoloog, positief onder de aandacht te brengen en het positieve beeld te behouden. Daar gaan we branding voor inzetten. Denk bij branding van de gynaecoloog niet alleen aan geboortezorg, maar ook aan fertiliteitszorg en benigne gynaecologie. Deze onderwerpen staan regelmatig in de belangstelling, vaak positief, soms iets minder. Natuurlijk stellen wij ons toetsbaar en transparant op, zoals het hoort. Ons vakgebied is prachtig, evenals de boodschap waarvoor wij staan en elke dag aan werken. Samen zorgen wij voor de beste zorg voor de vrouw in elke fase van haar leven. Helaas lijkt deze boodschap niet altijd over te komen. Een positieve insteek kan ons daarbij helpen. Wij zijn trots op ons vak en daarbij hoort een sterk merk. Samen met een professional gaan het NVOG bestuur en de besturen van de koepels en pijlers hiermee aan de slag!

Rest mij jullie allen, namens het hele bestuur, een heel mooi, gezond en vruchtbaar 2024 toe te wensen!

Op een “netwerkend” 2024!

Het zal jullie ongetwijfeld niet ontgaan zijn dat 2023 de gynaecologie in het teken stond van netwerkzorg. Netwerkzorg is ook niet meer weg te denken in onze moderne gezondheidszorg en blijft de komende jaren een belangrijk punt van ontwikkeling. Tijdens een inspirerend Gynaecologisch congres afgelopen november keken we als kernteam netwerkzorg terug op een geslaagd 2023 met een inventarisatie van netwerkzorg en een brainstorm voor nieuwe initiatieven en samenwerkingsverbanden. Het kernteam netwerkzorg 2023 was in goede handen bij de kartrekkers Claire la Chapelle, Dominique Bos en Jan Willem van der Steeg. Zij hebben zich met het kernteam bestaande uit meerdere enthousiaste gynaecologen ongelofelijk hard ingezet om meer inzicht te krijgen in wat netwerkzorg voor ons betekent en wat de doelstellingen zijn voor de toekomst.

Er is al veel bereikt maar al snel werd ook duidelijk dat het thema een grote opgave bevat met meerdere vraagstukken dat veel veranderingmanagement en verbinding met zich meebrengt, en dat dit ook essentieel wordt voor toekomstbestendige zorg. Daarom is er vanuit de NVOG besloten dit jaar het thema netwerkzorg op de agenda te houden en hier een projectgroep voor te formeren. In dit nieuwe jaar zullen de gynaecologen Sanne Visser, Amber Vos, Eva Bouwsma en ondergetekende de kartrekkersrol overnemen en hopelijk weer met een groep enthousiaste gynaecologen verdere stappen ondernemen om volgens het visie document 'De gynaecoloog van 2025' het netwerk om de patiënte heen verder uit te breiden. In 2023 hebben we al volop geïnventariseerd en bleek dat er lokaal en regionaal al vele initiatieven bestaan om als zorgverlener of als patiënte zelf in een netwerk te opereren. Deze inventarisatie is terug te lezen verderop in deze editie van het *NTOG*. Wij zullen hierop voortborduren en denken in de mogelijkheden van een digitaal kennisnetwerkplatform en intensievere samenwerkingsverbanden met de huisarts en de zelfstandige behandelklinieken. We gaan de knelpunten met

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?

Chronisch

Is dit B1? Nee! Het woord 'chronisch' is niet B1. Toch wordt het begrip op veel websites voor patiëntinformatie gebruikt. Het zit ook in de naam van verschillende ziektebeelden zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom. Het is beter om te spreken over een ziekte of probleem die 'nooit meer helemaal over zal gaan' of 'er voor altijd zal zijn'. Of kies ervoor om de term te gebruiken na uitleg van de betekenis.

Bron: www.ishetb1.nl

Correspondentieadres: m.twisk@bovenij.nl

betrekking tot het faciliteren door ICT en financiering beter onder de loep nemen en zullen hier wellicht de zorginstellingen en de zorgverzekeraar bij gaan betrekken. Ook zullen we kijken waar we met leefstijlnetwerken in de volle breedte van de vereniging de handen in elkaar kunnen slaan om netwerkzorg een stap verder te brengen. Onze projectgroep bestaat al uit enkele enthousiaste gynaecologen die graag meedenken en innoveren om netwerkzorg verder landelijk uit te rollen. Hierbij doen we een oproep aan jou om ook aan te laten sluiten. Dus: kom mee netwerken en meld je aan! Wij kijken alvast vooruit naar een netwerkend 2024, zodat de gynaecoloog van

2025 zal staan waar we willen!
Namens de projectgroep netwerkzorg,
Malou Schreurs

Aanmelden? malou.schreurs@mst.nl

Nieuwe website voor NTOG

Vanaf deze maand zal de oude NTOG-website (www.ntog.nl) verdwijnen. De NTOG-website zal te vinden op www.nvog.nl. Behalve algemene informatie zoals auteursrichtlijnen, zullen hier ook alle digitale versies van het *NTOG* te vinden zijn. Vooralsnog zijn dat nummers die maanden of nog

Owee

Pech

Tijdens een diner met goede vrienden hoor ik dat één van hun zwangerschappen in oorsprong een meerlingzwangerschap was. Er bleek al snel een vanishing twin te bestaan. Over de namen hebben ze niet lang nagedacht. Het levende kind hebben ze 'Bregje' genoemd, de ander 'Pechje'.

Robbert Rijnders gynaecoloog JBZ

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

Ik ben ervan overtuigd dat de meeste mensen uit bevoegdheid kiezen voor een medische carrière. Ze hebben passie voor hun vak. Onder invloed van allerlei factoren loop je met de jaren het risico teveel in de routine te komen en een tunnelvisie te ontwikkelen. Je hebt dan geen oog meer voor de relevantie en schoonheid buiten die tunnel. Gewoonte is een passie met geheugenverlies. Kunst is een krachtig hulpmiddel om dat geheugen zo nu en dan eens op te frissen, je bevoegdheid terug te vinden en je blikveld te verbreden.

Kunstenaars hebben een brede blik en verdiepen zich vaak in verschillende domeinen om inspiratie op te doen. Soms richten ze hun blik letterlijk een andere kant

op als ze zich 'getunneld' voelen. In de eerste helft van de vorige eeuw was kunst gecommmercialiseerd geraakt en werd gekooid binnen de muren van galerieën en musea. In de jaren 60 waren er kunstenaars die door deze muren braken en kunst gingen maken buiten de steden, middenin het landschap: *landart*. Kunstwerken van grote omvang die een dialoog aangaan met de omgeving. Er ontvouwt zich een verhaal, een beleving.

Kunstenaar Nancy Holt, van huis uit bioloog, was geïnteresseerd in hoe mensen tijd en ruimte ervaren en werkte aan haar *Sun Tunnels* (hier gefotografeerd door Lindsay Daniels) tussen 1973 en 1976. Beroepsdeformatie dwingt mij eerst een link te leggen met het geboortekanaal, al is het maar omdat dit werk zich bevindt in de Woestijn van het Grote Bekken (Utah, USA). Het werk bestaat echter uit vier betonnen tunnels van elk 5,5 meter lang gelegen in een X-conformatie op een gigantisch uitgestrekt dor stuk woestijnland. De tunnels zijn zo gepositioneerd dat ze exact de opgaande en ondergaande zon vangen op de dagen van de zonnwende. De hoogste en laagste positie van de zon, de langste en kortste dag van het jaar. Een jaarlijks terugkerend fenomeen. De magische pracht van het zonlicht, gekaderd door de tunnels dwingt respect af voor de natuur, voor het land. Je bent onderdeel van een veel groter geheel. Het op- en ondergaan van de zon refereert naar het begin en het einde van het leven. Alsof Holt heeft willen zeggen: We komen ter wereld via een tunnel en (naar het schijnt) eindigt het leven ook via een tunnel, laat je in de tussenliggende periode niet beperken door een tunnelvisie! Blijf kijken naar de pracht van het grote geheel en sta open voor inspiratie buiten je vanzelfsprekende blikveld. Ze leidt onze blik naar oneindige mogelijkheden.

Ook in Nederland is fantastische *landart* te vinden, er bestaan zelfs verschillende routes voor. Routes vol verrassende kunstwerken die veranderen hoe je over kunst denkt, hoe je naar de omgeving kijkt én die je tunnelvisie doorbreken. Zo kan je op een buitengewone manier je geheugen oprispen en bevoegdheid weer aanwakkeren.



dr. Daphne Voormolen, arts foetale geneeskunde WKZ

www.stichtingkunstsalon.nl

langer geleden verschenen zijn, omdat die publiek toegankelijk zijn. We werken eraan om de nieuwe nummers achter de inlog voor leden te gaan

plaatsen, zodat je ook direct na het verschijnen van een nieuwe editie deze online kunt inzien. Tot slot, er zal ook een verbeterde zoekfunctie komen,

zodat gemakkelijker in oude nummers naar artikelen gezocht kan worden.

Gynfeud 26



Vraag 1. Wat is hypoxifilie?

- Een partus begeleiden waarbij de pH van de MBO <7,25 is
- Coassistenten langdurig aan de tand voelen
- Wurgsex
- Eigenschap van erythrocyten bij sikkelcelanemie

Vraag 2. Wat is het Dieulafoy trias?

- Hypothermie, metabole acidose en stollingsstoornissen
- Bronchiëctasie, situs inversus, onbeweeglijke ciliea in de neus
- Exophthalmus, struma, tachycardie

- Hypersensibiliteit van de huid, défense musculaire, pijn bij McBurney

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

Goede geneeskunde

dr. N. Exalto¹ en dr. J.J. Duvekot

afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

De stelling 'Goede geneeskunde is een combinatie van evidence based medicine, klinische ervaring en logisch nadenken' wordt heden ten dage niet meer door alle medici gedeeld. Als er geen evidence is er immers geen indicatie, geen (NZA-gesteunde) vergoeding en geen juridische bescherming bij claims. Voor klinische ervaring en logisch nadenken lijkt er geen plaats meer in de moderne geneeskunde. Bij het lezen van een tweetal artikelen moesten wij daaraan denken.

In *Medisch Contact* verscheen recent een geïllustreerde casus met vulvaire lichensclerose (LSEAV).¹ Volgens het Nederlands Huisartsen Genootschap-protocol wordt deze aandoening behandeld met clobetasol zalf (Dermovate®; Klasse 4).² De in hetzelfde artikel geciteerde richtlijn van de Federatie Medische Specialististen adviseert momethasonfuroaat zalf (Mometason®; Klasse 3).³ Beide richtlijnen zijn gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek. Destijds leerde collega W. Snethlage zijn opleidingsassistenten in het Sint Joseph Ziekenhuis te Eindhoven dat Delphi® crème (triamcinolon; Klasse 2) superieur is bij de behandeling van LSEAV. De superieure werking, zo legde hij uit, is gelegen in het feit dat dit de enige corticosteroid-crème is met een lage Ph (4,0-5,0) door toevoeging van melkzuur. Daarmee wordt ook de lage zuurgraad in dat gebied hersteld. Met een lokale behandeling van 3-4 dagen van de week met Delphi® crème waren de patiënten zeer tevreden, ook die welke van elders werden verwezen voor een vulvectomie omdat Dermovate® crème onvoldoende werkte. Dat is een voorbeeld van een waardevolle klinische ervaring die als wetenschappelijke hypothese aan de basis zou kunnen staan van een zinvol prospectief vergelijkend onderzoek. In het *NTOG* lazten wij met belangstel-

ling de casus over recidiverende chronische histiocyttaire intervilloositis (CHI) van Van der Meeren en Van der Hoorn.⁴ Wij vonden in 2013 in het Erasmus MC bij bestudering van placenta coupes van 30 mislukte zwangerschappen bij 22 patiënten een relatie tussen de ernst van de CHI-score en de ernst van de ongunstige zwangerschap-suitkomsten.⁵ Hoge antipaternale cellulaire (T-cel) en humorale (B-cel) respons op partnerspecifieke CTLpF en de aanwezigheid van anti-HLA-antilichamen gericht tegen de partner vormden duidelijke aanwijzingen voor een immunologische oorsprong van CHI. Eén CHI-patiënte met drie mislukte zwangerschappen was zelf arts en vond in Canada een IVF-centrum bereid om haar te helpen door middel van IVF en draagmoederschap. Daarbij werd een gezonde à terme tweeling geboren.⁵ Dat bleek een logisch antwoord op haar sterke afweerreactie tegen paternale antigenen in de placenta. In een systematische review met meta-analyse werd duidelijk dat er onvoldoende bewijs is voor medicamenteuze behandeling van CHI met corticosteroiden, heparine of immuunsuppressiva.⁶ Heel recent is daarentegen in de *BJOG* een publicatie verschenen over het succesvolle verloop van 17 eigen zwangerschappen bij 13 CHI patiënten met behulp van IVF en draagmoederschap.⁷ Dat is een mooie bevestiging van een logische gedachte als oplossing voor een placenta vijandige omgeving in de eigen baarmoeder.

Referenties

1. Van Gorkum M, van den Hende M, Lagro-Janssen T, Gezien; Bloedverlies bij de ontlasting. *Medisch Contact* 2023; 27-28: 22 - 23.
2. Richtlijn Lichen sclerosus. Nederlands Huisartsen Genootschap (2022). Geraadpleegd april 2023, <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/lichen-sclerosus>.
3. Richtlijn Lichen sclerosus. Federatie medisch specialisten (2021). Geraadpleegd maart 2023 richtlijnen.nhg.org/standaarden/lichen-sclerosus/startpagina

4. Van der Meeren L, Van der Hoorn M.L.P. Chronische histiocyttaire intervilloositis. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2023; 5: 251
5. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EA, Visser W, de Kuiper RP, de Krijger RR, Roelen DL, Exalto N. An immunological basis for chronic histiocytic intervilloositis in recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 230-237.
6. Moar L, Simela C, Nanda S, Marnierides A, Al-Adnani M, Nelson-Piercy C, Nicolaidis KH, Shangaris P. Chronic histiocytic intervilloositis (CHI): current treatments and perinatal outcomes, a systematic review and a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 945543.
7. Cornish EF, Belardo CAA, Turnell R, McDonnell T, Williams DJ. Gestational surrogacy for women with recurrent pregnancy loss due to refractory chronic histiocytic intervilloositis. *BJOG*. 2023 May 2. doi: 10.1111/1471-0528.17522. Online ahead of print.

Kerkhof & Kerkhof: een levendige avond over de overgang

prof. dr. V. Mijatovic

Op 9 december jl. maakte ik een bijzondere voorstelling mee in het theater de Liefde te Haarlem. In een propvolle zaal brachten collega's Mieke Kerkhof en Manon Kerkhof een levendige avond die in het teken van de overgang stond. Allebei gynaecoloog, allebei schrijfster en bovendien ook verre familie van elkaar. De lezers van het NTOG zullen Mieke ook nog kennen als jarenlange columnist.

De avond werd aangekondigd als een theatercollege en deze term dekt de lading goed. Naast een serieuze verhandeling over de vrouwelijke veroudering en hoe we de overgang in zowel biologisch maar ook in socio-psychologische context zouden moeten zien, werd op een luchtige en humorvolle wijze het onderwerp belicht met anekdotes en oneliners uit de gynaecologische praktijk. Dat laatste zorgt voor veel gelach in de zaal. Het knappe is om dan niet in banaliteiten te vervallen maar juist de humor te gebruiken om de doelgroep te bereiken, te onderwijzen en zelfbewust te maken over de veranderingen die zich in je lichaam tijdens de overgang voltrekken en hoe je als vrouw daarmee om kan gaan. Een gezonde levensstijl met voldoende beweging, het stoppen van roken alsmede het mijden van alcohol werd aanbevolen naast de medicamenteuze behandeling. Ook de historische context die zich in de afgelopen 25 jaar in Nederland heeft voltrokken - met ooit angstige en restrictieve huisartsen ten aanzien van hormonale behandeling - werd uitgelegd en bood een opening om vrouwen duidelijk te maken dat ze met hun klachten weer terecht kunnen bij hun huisarts en indien nodig verwezen kunnen worden naar een overgangsconsulente of gynaecoloog.



Kerkhof & Kerkhof op het podium. foto Roel van der Aa

Dat de zaal vol was met vrouwen laat zien dat het onderwerp belangstelling heeft onder de doelgroep. Echter, het ontbreken van (hun) mannen is verontwaardigend. Het legt pijnlijk bloot dat daar nog de meeste effort nodig zal zijn voordat er maatschappelijk echt dingen gaan veranderen, al moet wel gezegd worden dat de recent getoonde belangstelling van de vakbond CNV wel weer laat zien dat het belang van gezond ouder worden van de vrouw wordt onderkend. Echter, het is dan wel tekenend dat dat gebeurt vanuit de negatieve associatie tussen overgang en werk en het resultaat burn-out. Daarom spreekt mij de benadering van Kerkhof & Kerkhof meer aan: een belichting van de overgang in al zijn facetten, die vrouwen meer kracht en zelfbewustzijn wil geven om deze fase in hun leven op een positieve wijze te leven. Chapeau voor beiden en het doet me goed dat ze ook in 2024 weer volle zalen zullen trekken met hun voorstelling die ik u van harte kan aanbevelen.

De PREMI-trial: mislukking verzekerd

dr. W. Vlaanderen *gynaecoloog n.p.*

Dezer dagen werd door het Leids Universitair Medisch Centrum de PREMI-trial gestart, onder leiding van collega Lisa Lashley.¹ Onderzocht zal worden of toediening van prednisolon aan vrouwen met herhaalde miskraam het percentage levendgeborenen kan verhogen. De achterliggende hypothese is dat bij herhaalde miskraam misschien een immunologische factor meespeelt die met prednisolon zou kunnen worden onderdrukt.

Het is een randomized clinical trial (RCT) waarin 486 vrouwen zullen worden opgenomen die tenminste twee miskramen hebben gehad. Toediening van het middel of de placebo start zodra de zwangerschapstest positief is en zal acht weken worden voortgezet. Het uitgangspunt van dit onderzoek luidt: *Recurrent miscarriage (RM) is defined as 2 or more spontaneous miscarriages. It affects 3% of all fertile couples and in less than 50% an underlying cause may be identified. Thus far, none of the therapies tested in women with unexplained RM showed improvement of the live birth rate.*

Vanaf ongeveer 1930 is wereldwijd een lange reeks interventies uitgeprobeerd om het percentage levend geboren kinderen te verhogen bij vrouwen met 'habituële abortus', zoals herhaalde miskraam destijds werd genoemd.² In geen van deze onderzoeken is dus een werkzaam middel gevonden. Van deze PREMI-trial kan helaas niet veel anders worden verwacht, omdat de opzet weer dezelfde fout bevat als al die onderzoeken van de afgelopen eeuw.

Maternale versus embryonale oorzaak

De prednisolon-hypothese maakt duidelijk dat de trial een nieuwe poging is om een maternale oorzaak van miskramen te vinden. Die zijn tot nu toe niet gevonden. Er zijn een paar zeldzame aandoeningen die worden verdacht, maar behandeling daarvan leverde geen bewezen verbetering op. Ook

allerlei immuuntherapie werd al 40 jaar tevergeefs uitgeprobeerd.

Er is meestal wel een embryonale oorzaak vast te stellen, zowel bij sporadische als bij herhaalde miskraam:

1. In ongeveer 60% wordt aneuploidie gevonden: een afwijkend aantal chromosomen.
2. Bij nauwkeurige echoscopische controle wordt in ongeveer 70-80% van zwangerschappen die op een miskraam uitlopen, embryonic loss geconstateerd: vruchtdood zonder dat ooit hartactie werd gezien.³ Bij het merendeel hiervan betreft het een lege amnionholte (anembryonic pregnancy), wijzend op een zeer vroege stagnatie van de embryonale ontwikkeling. Hierbij overheerst juist euploidie.⁴

Er is een gedeeltelijke overlap tussen deze twee bevindingen.⁵ Het gevolg hiervan is dat in ongeveer 90% van de miskramen, eenmalig of herhaald, op zijn minst één van deze twee wordt gevonden. Het lijkt een illusie dat een interventie die start na het positief worden van de zwangerschapsreactie hier nog iets aan zou kunnen veranderen. RCT's waarbij embryonaal veroorzaakte miskramen niet geheel of grotendeels uit het onderzoeksmateriaal worden geëlimineerd zijn daarom onbruikbaar. Vrouwen met RM hebben een kans op herhaling van ongeveer 25-35%. Als 90% hiervan niet levensvatbaar is kan een werkzame interventie het aantal levendgeborenen dus hooguit doen toenemen met 2,5-3,5%, te weinig voor enige bewijskracht. In 2008 bracht Howard Carp dit bezwaar al eens naar voren:⁶ *'In recurrent pregnancy loss, current practice often fails to make a diagnosis, as the fetal causes of pregnancy loss are usually ignored and only the maternal factors are assessed. Hence, it has been almost impossible to show that any treatment has an effect. The fetal causes of embryo loss include structural malformations that are incompatible with life, and chromosomal aberrations.'*

Uitslag zonder betekenis

Het is verbazingwekkend dat steeds weer onderzoeken worden opgezet die met een grote bocht om dit probleem heen lopen. Gebruik van de term unexplained wordt als voldoende rechtvaardiging gezien om nieuwe pogingen te starten. Maar deze term is misleidend als aan de hoofdoorzaak van miskramen geen aandacht wordt besteed. Het lijkt er op dat het juist de bedoeling van de onderzoekers is een negatieve uitslag te vinden. Hiermee zou dan volgens sommige onderzoekers worden aangetoond dat de onderzochte interventie onwerkzaam is en toediening dus zinloos. Die redenering gaat echter niet op: zo'n onderzoek laat namelijk helemaal geen conclusie toe, ook niet dat de geteste hypothese onjuist is. Als er geen kans bestaat dat het resultaat positief uitvalt is de uitslag altijd negatief. En van een test die niet in staat is tussen positief en negatief te differentiëren is de uitslag zonder betekenis. De negatieve resultaten van recente trials als ALIFE, PROMISE, PRISM, TRUST moeten daarom als irrelevant worden beschouwd. In al deze trials was het onderzoeksmateriaal te sterk verdund met kansloze, embryonaal veroorzaakte miskramen. Een eventuele invloed op de restgroep was daarom niet aantoonbaar. Elke trial die dit negeert zal weer op het kerkhof eindigen. Er zijn wel onderzoeksmethoden te bedenken die deze valkuil kunnen vermijden, maar het aantal overblijvende miskramen is dan zo klein dat een RCT wel erg onpraktisch wordt.

Fopspenen

Als verontschuldiging wordt in dergelijke gevallen vaak geponeerd dat de betrokken patiënten niet met lege handen kunnen worden weggestuurd. Maar slecht opgezette trials zijn nutteloze fopspenen. Kennis van de ware aard van de miskraam kan daarentegen bij de betreffende vrouwen juist de teleurstelling verzachten. Ik ken geen goede argumenten om het begrip herhaalde miskraam te blijven gebruiken,

zeker niet als daarvoor de huidige, veropgerekte definitie wordt gebruikt: twee miskramen, niet noodzakelijk achtereenvolgend.⁷ Maar wie daar nog wel in gelooft moet in elk geval geen onbruikbare onderzoeksmethoden hanteren. Het wordt tijd dat deze doodlopende weg voorgoed wordt afgesloten. De uitmuntende prognose van de volhouders ook zonder 'behandeling' is een extra reden om hier geen tijd en

energie meer aan te besteden.

Referenties

1. www.zorgevaluatienederland.nl/PREMI-trial
2. Vlaanderen W. 90 jaar herhaalde miskraam. *Ned.T.v.Geneesk*, 2022; 166: D6693.
3. Bricker L, Farquharson R.G. Type of pregnancy loss in recurrent miscarriage. In: *Miscarriage*, Farquharson RG, Quai Books 2002; Ch 14, 178-190.
4. Vlaanderen W. De spontane abortus. Diss.

1983, U.v.Amsterdam.

5. Morikawa M et al. Embryo loss pattern is predominant in miscarriages with normal chromosome karyotype among women with repeated miscarriage. *Human Reprod* 2004; 19:2644-7
6. Carp HJA. Recurrent Miscarriage: Genetic Factors and Assessment of the Embryo. *IMAJ* 2008; 10:229-231
7. ESHRE-guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*, 2018: 1-12.

Reactie op 'De PREMI-trial'



dr. E.E.L.O. Lashley afdeling Gynaecologie en Verloskunde, LUMC

dr. M.L.P van der Hoorn afdeling Gynaecologie en Verloskunde, LUMC

prof. dr. M. Goddijn afdeling Gynaecologie en Verloskunde, centrum voortplantingsgeneeskunde Amsterdam UMC
initiatiefnemers en hoofdonderzoekers PREMI-studie

Wij danken collega Wim Vlaanderen voor de aandacht voor onze PREMI-studie. Begin dit jaar zal deze multicentrische, dubbelblind gerandomiseerde studie naar het effect van prednisolon bij 490 patiënten met herhaalde miskramen starten (<https://zorgevaluatienederland.nl/evaluations/premi>). Prednisolon is op dit moment niet bewezen zinnig, maar wordt desalniettemin frequent voorgeschreven in ons eigen land en in het buitenland. Omdat prednisolon ook bijwerkingen en mogelijke nadelige effecten kent, geldt hier geen 'baat het niet dan schaadt het niet'. Reden te meer om dit in een goed opgezette studie te onderzoeken. Collega van Vlaanderen heeft gelijk met zijn commentaar dat een groot deel van de miskramen het gevolg is van een genetisch afwijkend embryo. In een recente meta-analyse werd gevonden dat 46% van het miskraamweefsel een chromosoomafwijking bevat.¹ Het percentage is sterk afhankelijk van de gebruikte analysemethode, waarbij de geavanceerde methoden een hoger percentage aantoonde. Ondanks dit hoge percentage is er dus nog steeds een aanzienlijk deel van miskramen dat niet door een chromosoomafwijking wordt verklaard. Ogasawara et al. heeft aangetoond dat juist bij patiënten met een hoog aantal mis-

kramen (>4), de kans op een euploïde miskraam toeneemt.²

Uiteraard is behandeling (met welk middel dan ook) van een zwangerschap waarbij het embryo aneuploïd is, niet zinnig. In Nederland is genetisch onderzoek van het zwangerschapsweefsel geen verzekerde standaardzorg. Er is geen verhoogd herhalingsrisico van de gevonden afwijking, het betreft duur onderzoek, en er zijn technische uitdagingen. Voor de PREMI-studie hebben we daarom gekozen om een subgroepanalyse te doen waarbij we kijken naar het effect van prednisolon bij patiënten met >4 miskramen en ≤4 miskramen, en bestaat de wens tot toekomstige IPD-meta-analyse waarin deze subgroep wordt meegenomen. Met het includeren van de gehele populatie met 'onverklaarde' herhaalde miskramen is ook aan de wens vanuit de patiënt- en beroepsvereniging voldaan.³

Concluderend zijn we het volledig oneens met de stelling dat er in de afgelopen jaren alleen vergeefse pogingen zijn geweest binnen het onderzoek naar herhaalde miskramen. In de recente PRISM-trial werd wel een positief effect gevonden, die als aanbeveling nu ook in de Nederlandse richtlijn is opgenomen ([\[base.nl\]\(http://richtlijndata-base.nl\) zoek op 'herhaalde miskraam'\). De PROMISE-, TRUST-, T4Life- en ALLIFE-studies hebben veel kennis met hoge bewijskracht opgeleverd. Wij denken dat ook het aantonen van een negatief effect van groot belang is, allereerst voor duidelijkheid in de spreekkamer. Bij het ontbreken van een effect wegen de kosten en nadelen van de interventie zwaarder; hiermee voorkomen we het voorschrijven van deze medicijnen. Ook voor prednisolon is dit belangrijk; veel patiënten met herhaalde miskramen willen alles proberen om de kans op een volgende miskraam te verlagen. In buitenlandse centra is prednisolon eerder standaardzorg dan een uitzondering. Laten we dan vooral gedegen onderzoek doen om aan te tonen of dit terecht is of juist niet. Dus hoe dan ook; PREMI-studie: garantie op succes!](http://richtlijndata-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Referenties

1. Smits, M.A.J., et al., Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2020. 40(6): p. 867-879.
2. Ogasawara, M., et al., Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*, 2000. 73(2): p. 300-4.
3. Bender Atik, R., et al., ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*, 2023. 2023(1): p. hoad002.

De obductie van de gravin van Reitzenstein – Een beschrijving van endometriose uit de 18^e eeuw (?)

dr. R.M.F. van der Weiden voorzitter Werkgroep Historie NVOG

prof. dr. D. Haberland Bundesinstitut für Kultur und Geschichte der Deutschen im östlichen Europa (BKGE), Oldenburg, Duitsland

prof. dr. R. Sedivy Department of Pathology, Tirol-Kliniken, University Hospital Innsbruck, Oostenrijk

prof. dr. J.G. van den Tweel (†) Department of Pathology, University Medical Center Utrecht

Enkele jaren geleden werd op een veiling in Berlijn een 18^e-eeuws manuscript aangeboden, afkomstig uit een voorname Pruisische familie met connecties met Frederik de Grote van Pruisen (1712-1786). Meer details over de herkomst waren niet beschikbaar. Het manuscript handelt over de obductie van de gravin van Reitzenstein. Een eerste beoordeling wees op gynaecologische pathologie en op een correlatie van de symptomen bij de patiënt met de bevindingen bij obductie.

Materiaal en methoden

Het obductierapport van de gravin van Reitzenstein

Het manuscript, getiteld *Eröffnung und Secirung der Hochwohlseeligen Frauen Obristin von Reitzenstein* omvat 24 beschreven pagina's en is helaas niet compleet. De laatste pagina eindigt met de zin: *'den das Geblüte in Arteria et vena Mesenterica inferior und iliaca hat seinen gehörigen Abfluß nicht verrichten können' (omdat het bloed in de arteria en vena mesenterica inferior en iliaca niet op de gebruikelijke wijze konden afvloeien)*. Plaatsbepaling en datering waren niet mogelijk maar een locatie in Pruisen in de tweede helft van de 18^e eeuw leek aannemelijk.

Na transcriptie werd het manuscript beoordeeld door pathologen met historische expertise. Tevens werd getracht de identiteit van de patiënt en van de obducent te achterhalen.

Resultaten

De identiteit van de patiënt en van de obducent

De gravin wordt in het manuscript tweemaal genoemd als *'der Hochwohlseeli-*

gen Frauen Obristin von Reitzenstein' (de welwillende en illustere vrouwe Obristin von Reitzenstein) (figuur 1). Obristin von Reitzenstein betekent: de echtgenote van kolonel (Oberst) Von Reitzenstein. Obristin von Reitzenstein bleek niet te traceren, haar man, Oberst von Reitzenstein wel¹⁻³: Karl Erdmann von Reitzenstein (1722-1789), kolonel (1764) en later generaal-majoor (1769) in het Pruisische leger van Frederik de Grote. Von Reitzenstein ontving de militaire orde Pour le Mérite. Vanaf 1772 ging het bergafwaarts met zijn militaire loopbaan vanwege roekeloos en excentriek gedrag, uiteindelijk resulterend in een veroordeling door de krijgsraad in 1777. In 1779 verliet Von Reitzenstein het leger.

Von Reitzenstein huwde drie keer: in 1763 met Leopoldine von Reitzenstein (1747- ?)¹, in 1775² of in 1779¹ met Dorothea Sophie Auguste von Podewils (1761-1785) en na de echtscheiding (1781) van Dorothea van Podewils in 1783 met Klara Sophie van Kameke.¹ De bronnen noemen één nazaat van Von Reitzenstein: dochter Karoline Auguste, geboren in 1780.¹

De meest waarschijnlijk kandidaat voor Obristin von Reitzenstein is Leopoldine von Reitzenstein. Dezelfde achternaam impliceert consanguïniteit.³ Er zijn een aantal argumenten die deze keuze ondersteunen. Karl Erdmann von Reitzenstein huwde voor de tweede keer in 1775 of 1779. Geen van de bronnen vermeldt een echtscheiding van Leopoldine. De echtscheiding in 1781 van zijn tweede vrouw wordt expliciet genoemd, evenals haar overlijden vier jaar later.¹ Dit suggereert dat Leopoldine moet zijn overleden voor 1779 en waarschijnlijk zelfs voor 1769. In 1769 werd Karl

Erdmann bevorderd tot generaal majoor. Het manuscript zou dan deze hogere militaire rang van de echtgenoot hebben vermeld bij de aanduiding van de patiënte. De naslagwerken vermelden geen kinderen van Leopoldine; zij stierf vrijwel zeker kinderloos. Bij zijn tweede vrouw verwekte Karl Erdmann een dochter, geboren in 1780.

Rond 1769 was Karl Erdmann nog actief in het Pruisische leger. Dit verklaart dat de obductie werd uitgevoerd door een militaire arts. De eerder genoemde problemen voor Karl Erdmann maken een obductie door een militaire arts vanaf 1772 onwaarschijnlijk.

De naam van de legerchirurg wordt genoemd: *Feldscherer Baumgarten*. De term *Feldscherer* werd gebruikt voor barbier-chirurgijns in de legers van Duitsland en Zwitserland vanaf de 17^e eeuw tot aan de instelling van een professionele militaire dienst in het Pruisische leger in de 18^e eeuw.

Wij konden één legerchirurgijn met de naam Baumgarten traceren in een document uit 1723, maar dat is niet de persoon in kwestie.⁴

Bij de obductie waren artsen en chirurgijns uit de stad aanwezig. De namen van de aanwezigen en van de stad worden helaas niet genoemd. Het obductieverslag werd geschreven door een medisch doctor (figuur 1).

De bevindingen bij de obductie en de interpretatie van deze bevindingen door de aanwezigen

De longen toonden tekenen van infectie. Het pericard bevatte 1,5 liter vloeistof. In de linker ventrikel werd een kippeneiachtige structuur gevonden. Deze werd in verband gebracht met de hartkloppingen en *'Herzens Angst'* bij patiënte.



Figuur 1. Eerste pagina van het manuscript *Eröffnung und Secirung der Hochwohlseeligen Frauen Obristin von Reitzenstein*



Figuren 2 en 3. Pagina 11 (regel 11-16) en pagina 12 (regel 1-8) van het manuscript *Eröffnung und Secirung der Hochwohlseeligen Frauen Obristin von Reitzenstein*, met daarin de beschrijving van de gynaecopathologische bevindingen passend bij een ovariële endometriosecyste



De aanwezigheid van een matige hoeveelheid niet-gestold bloed in de vena cava en de portale vaten werd in verband gebracht met het uitterende beloop van de ziekte. De lever bevatte een scirreuze nodus, zo groot als een walnoot. In het abdomen was de meest opmerkelijke bevinding een zeer forse tumor, deels cysteus, deels solide. Deze tumor, die de gehele buikholte opvulde, had een diameter van meer dan een Elle (60 centimeter) en veroorzaakte ileus klachten, *passio ilaea*, waarvoor clysmen noodzakelijk was. Verder werden vele kleine lymfeklieren gezien. (Overige) gynaecologische bevindingen: in de uterus meerdere myomen met de grootte van een klein kippenei. Het rechter ovarium was niet afwijkend, het linker ovarium was necrotisch en gevuld met een bruinige, kleverige vloeistof, als vlierbessenpuree (*Roobsambuci*, oder *hollunder Muß*). Tevens was nog een, totaal verrotte, cyste aanwezig, verkleefd met de vagina. De aanwezigen concludeerden dat geen enkele medicatie of medisch ingrijpen de gravin had kunnen redden. Vanwege de aard van de tumor was aanpakken met een trocar niet zinvol geweest. De tumor werd gevoed ten koste van de rest van het lichaam en dit leidde tot een volledige cachexie en de dood. Vanwege de grootte van de tumor werd een groei gedurende een aantal jaren waarschijnlijk geacht. Uitstralende en

stekende pijnen in beide liezen werden in verband gebracht met de obstructie van de arteria en vena mesenterica inferior en iliaca ... Hier eindigt het incomplete manuscript.

Hedendaagse epicrise

De gravin overleed aan de gevolgen van een intra-abdominale maligne tumor. De veranderingen in het linker ovarium zouden kunnen passen bij endometriose, een risicofactor voor het ontwikkelen van een ovariumcarcinoom. De vele kleine lymfeklieren wijzen op peritonitis carcinomatosa. Een deel van de overige bevindingen zijn secundair aan de tumor, niet gerelateerd aan de doodsoorzaak of postmortale veranderingen.

Discussie

In de 18^e eeuw werden obducties in de Duitssprekende landen regelmatig uitgevoerd om de doodsoorzaak te achterhalen. Bij een casus als deze werd een rapport gemaakt voor de familie. Het rapport werd ook vaak door de samensteller bewaard voor professionele doeleinden. Dit document is opgesteld in de stijl van Giovanni Battista Morgagni (1682-1772). Morgagni, ook bekend van de hydatide van Morgagni, was van grote invloed op obductiepraktijk in de tweede helft van de 18^e eeuw. Morgagni publiceerde zijn baanbrekende werk in 1761 in *De Sedibus et Causis Morborum*

per Anatomen Indagatis (Over de zetel en oorzaken van ziekten, onderzocht door anatomen). In 70 brieven aan een onbekende vriend worden 640 obducties beschreven. Het vernieuwende was de correlatie van de bevindingen bij obductie met de symptomen bij de patiënt, in feite de introductie van de pathologische anatomie.^{5,6} *De Sedibus* was van grote invloed op het medisch handelen, verscheen in vele edities en in vele talen. De eerste editie in het Duits dateert van 1771.

De auteur van het document over de gravin van Reitzenstein volgde eenzelfde handelwijze: de palpaties werden gecorreleerd met de afwijking in de linker ventrikel, de intra-abdominale tumor met de ileusklachten en de pijn in de liezen, en de maligne aard van het proces met de cachexie en de dood. Bijkomende mentale verschijnselen werden benoemd: *Herzens Angst* en *passio ilaea*, en er werd stilgestaan bij de beperkingen van medisch handelen in deze situatie.

Morgagni benaderde de patiënten in zijn brieven steeds op een persoonlijke en respectvolle wijze. Deze bejegening valt 'der Hochwohlseeligen Frauen Obristin von Reizenstein' ook ten deel.

Meerdere artsen waren aanwezig bij de obductie. De medisch doctor beheerste het Latijn en kon kennismaken van de oorspronkelijke publicatie van Morgagni.

Vormt dit manuscript een vroege casusbeschrijving van endometriose?

Data over de historie van endometriose zijn schaars en beperken zich tot de historische ontwikkelingen sinds de definiëring van endometriose in 1860, op basis van microscopische kenmerken, door Carl von Rokitansky (1804-1878).^{7,8} Een aantal vroege historische teksten beschrijft de macroscopische veranderingen en symptomen die kunnen passen bij endometriose accuraat, maar het pathofysiologisch mechanisme was onbekend.⁹ Er is slechts een beschrijving bekend uit 1739 van de Duitser Johann Friedrich Crell (1707-1747) van een ovariële cyste die mogelijk een endometriose cyste zou kunnen zijn, maar de beschrijving van de macroscopische kenmerken is niet conclusief.⁸⁻¹⁰ De afwezigheid van microscopische kenmerken in de 18^e-eeuwse documenten maakt een definitief oordeel of sprake zou kunnen zijn van endometriose onmogelijk. Dat geldt ook voor dit obductieverslag waarin de macroscopische pathologische bevindingen en de aanvullende informatie de diagnose endometriose onderschrijven.

Er zijn vier argumenten die pleiten voor de diagnose endometriose: 1) de beschrijving van het linker ovarium, 2) de adhesies, 3) de aanwezigheid van een maligne intra-abdominale tumor en 4) de aanwijzingen voor subfertiliteit.

Het sterkste argument is de beschrijving van de cyste in het linker ovarium, gelegen in het cavum Douglasi, en de verklevingen ter plaatse (figuur 2 en 3): *'der linke aber putrescirt und in verwesung gegangen, dabey mit einem braunen klebrichten contento angefüllet wie ein Roobsambuci, oder hollunder Muß so viscid und klebricht da bey dass es wie der stärckeste ... anhing, sich nicht in Waßer folin... und mit diesen mischen ließ, sondern Schlangenweiß zu Boden gefallen ist. Es hatte weder einen merklichen Geruch noch Geschmack. indem sich dieselbe auf die Mutter Scheide stark aufgeleget, kann entstanden seyn, welcher auch ganz oben an dem Mutter Mund gewesen dabey aber schon ganz Sphaciloes oder Brandigt war.'*

(Het linker (ovarium) toonde verrotting en necrose, het was gevuld met een bruinige, kleverige inhoud, als vlierbes-

senpuree, taai en kleverig, die zich niet liet vermengen met water of oplossen in water, maar als een slang naar de bodem kronkelde. De vloeistof had geen bepaalde geur of smaak. Het proces was stevig verbakken met de vagina en boven de baarmoedermond, maar alles was rondom totaal verrot).

Adhesies zijn een bekende complicatie van endometriose. Differentiaal diagnostisch kan nog worden gedacht aan een corpus rubrum of een tubo-ovarieel abces.

De aanwijzingen voor een maligne intra-abdominaal proces en de tekenen van peritonitis carcinomatosa in combinatie met de algehele cachexie kunnen wijzen op een ovariumcarcinoom in een gevorderd stadium, mogelijk gerelateerd aan endometriose.

Het tenminste zes jaar durende huwelijk bleef kinderloos. De gravin was een jonge vrouw. Haar man verwekte in zijn volgende huwelijk tenminste één kind. Subfertiliteit komt veel voor bij endometriose.

Samengevat zijn er sterke aanwijzingen dat het obductieverslag een vroege casusbeschrijving is van endometriose en gedateerd moet worden in de tweede helft van de 60^{er} jaren van de 18^e eeuw, kort na het verschijnen van Morgani's klassieke werk.

Een eerdere versie van dit artikel is gepubliceerd in 2020: Van der Weiden RMF, Haberland D, Sedivy R, Van den Tweel JG. An 18th century description of endometriosis. The autopsy of the Countess von Reitzenstein. Wiener Medizinische Wochenschrift 2020; 170: 71-75. <https://doi.org/10.1007/s10354-019-0693-z>

Referenties

1. Von Priesdorff WWK. Soldatisches Führertum. Band 2. Hamburg: Hanseatische Verlagsanstalt; 1937: pp. 50-51 (nr. 578).
2. König AB. Biographisches Lexikon aller Helden und Militärpersonen, welche sich in Preußischen Diensten berühmt gemacht haben. Band 3. Berlin: Arnold Wever; 1790: pp. 276-277. Biographisches Lexikon aller Helden und Militärpersonen, welche ...
3. Allgemeine Deutsche Biographie. Leipzig: Duncker & Humboldt; 1889: p. 174. Deutsche Biographie
4. Reiter C. Der Vampyr-aber Glaube und die Militärärzte. In: Augustynowicz C and

Reber U, editors. Vampirglaube und magia posthuma im Diskurs der Habsburgermonarchie. (Reihe: Austria: Forschung und Wissenschaft-Geschichte Bd. 6) Wien: Lit. Verlag; 2011: p. 125. <http://www.kakanien-revisited.at/beitr/vamp/Creiter1.pdf>

5. Morgagni, GB. De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis. Venezia: Typographia Remondini; 1761.
6. Van den Tweel JG, Taylor CR. The rise and fall of the autopsy. Virchows Arch 2013; 462: 371-80.
7. C. Von Rokitansky C. Ueber Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus und Ovarial-Sarcomen. Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien 1860; 37: 577-581.
8. Batt RE. A History of Endometriosis. London: Springer Verlag; 2011.
9. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. Fertil Steril 1999; 72: 10-14.
10. Crell J. Tumorem fundo uteri externe adhaerentem describit. Wittenberg: Typis; 1739: pp. 5-8.
11. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2014; 78: 1-9.

Samenvatting

Beschrijvingen van endometriose in 18e-eeuwse manuscripten zijn zeldzaam en de macroscopische kenmerken ondersteunen de diagnose endometriose meestal onvoldoende. Een anoniem Duits obductierapport uit de tweede helft van de 18e eeuw werd na transcriptie bestudeerd door pathologen met historische expertise. Geconcludeerd werd dat de patiënt, een voorname Duitse vrouw, was overleden aan de gevolgen van een maligne abdominale tumor, het meest waarschijnlijk van gynaecologische origine. De gedetailleerde beschrijving van het afwijkende linker ovarium past bij de beschrijving van een endometriosecyste. De anonieme auteur van het document correleerde de bevindingen bij obductie met de symptomen bij de patiënt. Dit wijst op een mogelijke invloed van het standaardwerk *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis* (1761) van Giovanni Battista Morgagni (1682-1772). De identiteit van de geobduceerde

kon met een hoge mate van waarschijnlijkheid worden vastgesteld als de gravin Leopoldine von Reitzenstein (1747-?), de echtgenote van Karl Erdmann von Reitzenstein (1722-1789), een generaal-majoor uit het leger van Frederik de Grote van Pruisen.

Trefwoorden

historie, endometriose, oncologie, obductie, Giovanni Battista Morgagni (1682-1772), Reitzenstein

Summary

Descriptions of endometriosis in 18th century monographs and manuscripts are rare and the recorded macroscopic features of endometriosis seldom support this attribution to the described cases. Recently, we became aware of an anonymous German manuscript autopsy report from the 18th century. After transcription, the manuscript was assessed by pathologists with historical expertise. This revealed that the patient died because of a malignant tumor, most probably of a

gynaecological origin. Furthermore, the described ovarian pathologic findings strongly support the diagnosis endometriotic ovarian cyst. Like Giovanni Battista Morgagni (1682-1772), in his landmark publication *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis* (1761), the author correlated the pathological findings at autopsy with the symptoms of the patient. The identity of the patient could, with high probability, be established as being the Countess of Reitzenstein, the wife of a Prussian general-major in the army of Friedrich the Great: Karl Erdmann von Reitzenstein (1722-1789).

Keywords

autopsy, abdominal neoplasm, gynecology, History of Endometriosis, Giovanni Battista Morgagni, Reitzenstein

Contact

dr. R.M.F. van der Weiden,
rmfvanderweiden@outlook.com

©marcjansjansen.com



Woorden voor het nieuwe jaar

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

Een nieuw jaar dient zich aan. De middag na de verkiezingsuitslag begon ik op het NVOG Gynaecologisch congres onze sessie namens de Koepel Gynaecoloog en Maatschappij met de volgende woorden. Ik herhaal ze hier.

*Welkom bij onze Koepel-sessie
Gynaecoloog en Maatschappij
De maatschappij, dat ben jij
Na de verkiezingsuitslag ben ik niet
meer zo zeker wat de maatschappij is
Ik ben het niet zo
Ik hoop dat wij dat niet zijn op die
manier
Wij staan in de koepel voor
Leren van het verleden
Opkomen voor de rechten van een
ander
Recht om er te zijn
Recht om er niet te zijn, of er niet te
laten zijn
Recht op abortus zonder straf
Zorgen voor rechtspraak
Zorgen om elkaar
Zorgen voor elkaar
Collegiale opvang
Zorgen om de planeet
Zorgen voor de planeet
Zorgen dat we weten dat de wereld
groter is dan Nederland
En dat we van elkaar kunnen leren
Ook al ben je het niet met elkaar eens
Dit doen op een veilige manier
Samen
Waarin iedereen is wie deze is
Ongeacht achtergrond, gender, voor-
keuren of overtuiging
Waarin we luisteren naar elkaars
wensen en grenzen
Op een eigen manier gynaecoloog
Om dit prachtige beroep uit te voeren
Want de maatschappij dat zijn wij
We zijn blij dat jullie met ons meedoen
Het stelt me gerust
Als dit een politieke partij zou zijn zou
ik op ons stemmen.
Laten we beginnen.*

2023 was een jaar van groei en ontwikkeling voor de Koepel Gynaecoloog en Maatschappij. Er kwamen meer commissies en werkgroepen onder de koepel en de leden van de verschillende onderdelen waren heel actief. Er is nog zoveel meer te doen in 2024. Het nieuws raakt dagelijks aan wat we kunnen betekenen.

Wil je je maatschappelijke hart sneller te laten kloppen? Meld je aan bij één van de onderdelen van de Koepel Gynaecoloog en Maatschappij, via de website van de NVOG.

Reactie op 'Sterilisatie, wie is verantwoordelijk voor spijt?'



dr. S.M. van der Kooij *gynaecoloog NoordWest Ziekenhuisgroep, locatie Den Helder*
 prof. dr. S. Veersema *gynaecoloog UMC Utrecht*

Helaas is er in het opiniestuk 'Sterilisatie, wie is verantwoordelijk voor spijt?' in *NTOG#8 2023* p. 398, een fout geslopen. Hierin staat dat jonge vrouwen onder de 30 jaar die nog geen kinderen hebben een kans van 20% hebben om spijt te krijgen van de sterilisatie. Dit is onjuist. Uit een uitgebreid onderzoek met deelname van 11.232 vrouwen door Hillis et al. bleek dat 20,3% van de deelnemers jonger dan 30 jaar op het moment van sterilisatie spijt had van hun beslissing na 14 jaar. Opmerkelijk genoeg was de kans op spijt veel lager voor vrouwen zonder kinderen (6,3%). Voor vrouwen ouder dan 30 jaar was de algehele kans op spijt 5,9% en slechts 5,4% voor vrouwen zonder kinderen.¹

Er is voldoende bewijs dat jongere vrouwen een grotere kans hebben op spijt van de sterilisatie dan oudere

vrouwen. Dit geldt dus niet voor jonge vrouwen die bewust geen kinderen willen. De factor die bij vrouwen met kinderen de grootste rol heeft bij het krijgen van spijt is de tijd tussen het krijgen van het laatste kind en de sterilisatie. Als de sterilisatie vlak na de geboorte plaatsvindt, is de kans om spijt te krijgen het grootst. Onder de 30 jaar is deze kans tussen de 8,3% en 23,7%, waarbij het hoogste percentage geldt voor vrouwen die zich laten steriliseren vlak na de bevalling, en dat percentage neemt geleidelijk af over de jaren daarna. Bij vrouwen boven de 30 jaar ligt dit percentage tussen de 4,6% en 9,5%.¹⁻³

Des te interessanter is het om ons dan te realiseren dat we over het algemeen gemakkelijker een sterilisatie tijdens een sectio uitvoeren dan een sterilisatie bij een vrouw onder de 30 jaar

zonder kinderwens, terwijl de laatstgenoemde een lagere kans heeft om spijt te krijgen dan de eerstgenoemde. Iedere vrouw heeft recht op een autonome beslissing, leeftijd alleen mag geen reden zijn om een sterilisatie verzoek af te wijzen.

Referenties

- Hillis, S., Marchbanks, P., Ratliff Tylor, L., & Peterson, H. (1999). Poststerilization Regret: Findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstetrics & Gynecology*, 889-895.
- Platz-Christensen, J., Tronstad, S., Johansson, O., & Carlsson, S. (1992). Evaluation of regret after tubal sterilization. *Int J Gynecol Obstet*, 223-226.
- Hardy, E., Bahamondes, L., Osis, M., Costa, R., & Faúndes, A. (1996). Risk Factors for Tubal Sterilization Regret, Detectable Before Surgery. Elsevier, 159-162.

Reactie op 'Aspirine & de preventie van (spontane) vroeggeboorte'

dr. R.M.F. van der Weiden

Bij een mogelijke reductie in spontane vroeggeboorte bij aspirinegebruik rijst de vraag naar een werkingsmechanisme. A.J.E.M.C. Landman noemt in het proefschrift 'Aspirin for the prevention of spontaneous preterm birth' (*NTOG#7 2023*; 136: p. 365) een relatie met tekenen van placentaire malperfusie in een aantal gevallen. In de ASPIRIN en de APRIL trials werd de medicatie gecontinueerd tot 36 weken of tot het moment van de partus. Dat prostaglandinen een rol spelen bij het initiëren van de (preterm) geboorte is

al decennia bekend. Aspirine zou, als cyclo-oxygenaseremmer, ook een meer direct effect kunnen uitoefenen, onafhankelijk van utero-placentaire insufficiëntie.



Netwerkgzorg binnen de gynaecologie

Hoe zorgen we dat het werkt?

dr. A.A. Vos gynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht

dr. E.V.A. Bouwsma gynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht

drs. D.M. Bos gynaecoloog, Alrijne Ziekenhuis, Leiden

dr. S.R.C. Driessen gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

drs. S. de Vries gynaecoloog i.o., Isala, Zwolle

drs. M. Spaans gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

dr. V.S. Visser gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag
namens de Werkgroep Netwerkgzorg 2023

Introductie

De zorg staat onder druk vanwege de toenemende vergrijzing, personeelstekorten en hoge zorgkosten.¹ Behandelars zijn bereid om meer samen te werken, maar ervaren belemmeringen door schotten in de regelgeving, systemen en financiering. Noodgedwongen heeft iedereen zijn eigen triage, behandelplan en geldstroom. Ondertussen wordt er vaak dubbel werk geleverd en is men veel tijd kwijt met de verantwoording waar het geld naartoe is gegaan. Netwerkgzorg kan dit doorbreken. Met netwerkgzorg (de opvolger van ketenzorg) wordt een gecoördineerde manier van samenwerken tussen uiteenlopende zorgprofessionals bedoeld, met als doel de gezondheidsuitkomsten van patiënten te verbeteren. Op deze manier zal gezondheidszorg wél naadloos en efficiënt georganiseerd kunnen worden, bij voorkeur met de patiënt als regisseur van zijn eigen gezondheid. De patiënt staat centraal en er wordt een netwerk van zorg rondom de patiënt gecreëerd.

Kortom, de zorg van de toekomst is netwerkgzorg: zorg in regionale netwerken van samenwerkende zorgverleners, die samen de zorg leveren die de patiënt nodig heeft. Daarom heeft de NVOG voor het jaar 2023 gekozen voor het thema Netwerkgzorg & De gynaecoloog van de toekomst.

Binnen dit thema was één van de doelen het in kaart brengen van bestaande netwerkgzorg initiatieven. In dit artikel geven we een overzicht van netwerkgzorg binnen ons vakgebied. Ook valkuilen en barrières voor goede netwerkgzorg komen ter sprake. De Werkgroep Netwerkgzorg hoopt met dit artikel u te inspireren tot inzet en

verdere uitbreiding van Netwerkgzorg, maar vooral dat we van elkaar leren en niet steeds opnieuw het wiel uit hoeven te vinden.

Methode

Een enquête aangaande netwerkgzorg is per e-mail verspreid onder de NVOG-leden op 14 juni 2023. Tevens is er een oproep geplaatst in het NTOG#5 van 2023 waarbij middels een QR-code of een link de online enquête kon worden ingevuld. De vragen gingen over eigen betrokkenheid bij netwerkgzorg en ervaringen met netwerkgzorg-projecten onderverdeeld in een aantal domeinen (figuur 1). Ook werd gevraagd naar voorbeelden van kosteneffectieve netwerkgzorg en initiatieven die het niet hebben gehaald. Respondenten konden, indien gewenst, hun emailadres achterlaten. Alle antwoorden zijn geanalyseerd en per domein geclusterd. Bij onduidelijkheden aangaande een specifiek initiatief werd de individuele respondent (mits niet anoniem) benaderd voor verdere toelichting.

Resultaten

De enquête werd door 51 collegae ingevuld. Twee derde van de respondenten is zelf betrokken bij netwerkgzorg. Het vertrouwen in netwerkgzorg als oplossing om de zorg in de toekomst betaalbaar en toegankelijk te houden was met een score van 7,2 ruim voldoende (IQR: 7,0-8,0). In totaal werden 124 originele initiatieven benoemd. Het overgrote deel van de initiatieven kwam uit ons eigen specialisme en betrof zowel de verloskunde, benigne gynaecologie, fertilitieit als oncologie. Hierna volgt een uitwerking van enkele initiatieven uit ieder domein. Hierbij geven we een

beschrijving van het initiatief, de organisatorische en financiële aspecten (indien bekend).

Preventie

De opgave om méér zorg te kunnen verlenen aan een hoger aantal kwetsbare patiënten betekent ook een opgave om gezondheidsproblemen te voorkómen. Door het bevorderen van een gezonde leefstijl wordt ingezet op gezondheid en welzijn, waardoor zorgvragen voorkomen kunnen worden of minder zwaar worden.² In 2018 werd het Nationaal Preventieakkoord opgesteld door de Rijksoverheid. Het akkoord is terug te lezen op de website van de rijksoverheid.³

Fit 4 Surgery

Fit4Surgery is een programma voor patiënten met als doel om voorafgaand aan een operatie fitter te worden, zodat zij de operatie beter doorstaan en het herstel postoperatief ('prehabilitatie') wordt bevorderd.⁴ Het programma bestaat uit fysieke training, verbeteren van voeding, mentale begeleiding, het behandelen van specifieke ziekten of kwetsbaarheden en het stoppen met roken en drinken van alcohol. In de tijd tussen moment van diagnose en operatie, kan de conditie flink verbeterd worden. Dit resulteert in onder andere minder complicaties, kortere opnameduur en sneller herstel. De stichting Fit4Surgery biedt een 'bouwsteenprehabilitatie' aan waardoor het onderwerp eenvoudig toe te voegen is aan een regioplan in het kader van het Integraal Zorgakkoord (IZA). Via deze weg kan dan ook de bekostiging aangevraagd worden. Geïnteresseerden kunnen ondersteund worden bij de aanvraag van transitie-middelen om de interventie volledig bekostigd te krijgen.

Preventie	Digitale zorg patiënten	Databeschikbaarheid professionals
Zelfredzaamheid		
Juiste Zorg op Juiste Plek (JZJP) • voorkomen van verwijzing naar 2 ^e lijn • verplaatsen van zorg buiten het ziekenhuis		
Multidisciplinaire zorgnetwerken		

Figuur 1. De enquêtevragen waren verdeeld in een aantal domeinen

Nu niet zwanger

Het programma 'Nu niet zwanger' is een ander voorbeeld van preventie. Het programma ondersteunt mensen in kwetsbare omstandigheden in het nemen van de regie over hun kinderwens. Het richt zich met name op vrouwen met psychosociale problematiek en biedt aan professionals handvatten hoe zij de actuele kinderwens van hun cliënten kunnen verkennen. Hiermee ontstaan inzichten bij de cliënt waardoor zij een bewuste en geïnformeerde keuze kan maken over de kinderwens.⁵

Inmiddels wordt het programma door alle GGD'en in meer dan 250 gemeenten in het land uitgevoerd en is het opgenomen in de databank Gezond Leven van het RIVM. In de praktijk zijn er inmiddels meer dan 19.000 cliëntgesprekken gevoerd. Het wordt gefinancierd door het ministerie van VWS en is onderdeel van het landelijk actieprogramma Kansrijke Start.⁶

Zelfredzaamheid

Initiatieven om de zelfredzaamheid van patiënten te bevorderen dragen bij aan het verminderen van de zorgvraag en vormen een belangrijke strategie om de zorg voor de toekomst toegankelijk en betaalbaar te houden. Immers: niet elke hulpvraag is een zorgvraag.⁷ Het bekendste voorbeeld hiervan binnen de gynaecologie zijn de informerende artikelen en filmpjes, keuzekaarten en keuzehulpen via onze 'eigen' website DeGynaecoloog.nl.⁸ Voor eerstelijns problemen is er de website van Thuisarts.nl, gelanceerd in 2012.⁹

Keuzehulpen

Via de website DeGynaecoloog.nl zijn

verschillende keuzehulpen beschikbaar. Onderzoek toont aan dat patiënten die een keuzehulp gebruiken met meer overtuiging achter hun behandelplan staan. Patiënten zijn beter geïnformeerd en maken gemakkelijker samen met de specialist een weloverwogen keuze. Hierdoor zijn patiënten vaker tevreden en is de therapietrouw na een behandeling hoger.¹⁰

De financiering van keuzehulpen valt uiteen in twee gebieden; ontwikkeling en onderhoud (vaak gefinancierd uit subsidies) en beschikbaarstelling, implementatie en gebruik (kosten voor rekening van zorginstelling of verzekeraar).¹¹ Op dit moment zijn er dertien keuzehulpen beschikbaar die allemaal gratis toegankelijk zijn voor arts en patiënt.

Juiste zorg op de juiste plek (JZOJP)

Juiste zorg op de juiste plek is een initiatief van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) uit 2018.¹² In dit domein staat het doelmatig inzetten van mensen, middelen en materialen centraal. Enerzijds gaat het over passende verwijzingen vanuit de eerste lijn naar de tweede of derde lijn, anderzijds gaat het over het organiseren van zorg rondom de patiënt, waar mogelijk buiten de muren van het ziekenhuis. Op de websites www.dejuistezorgopdejuisteplek.nl en www.zonmw.nl staan mooie overzichten van projecten en initiatieven.

Meedenkconsult

In vrijwel alle ziekenhuizen en sommige andere zorginstellingen zijn er mogelijkheden voor het digitaal meedenken van de medisch specialist met de eerstelijns

zorgverlener. Deze vorm van consultering is onder verschillende namen bekend zoals het 'meedenkconsult', 'meekijkconsult' of 'tele-consult'. De logistieke ondersteuning is veelal ziekenhuisbreed georganiseerd en soms geïntegreerd in het EPD. Digitale meedenkconsulten vallen onder eerstelijns zorg en worden gefinancierd vanuit de zorgverzekering.

Thuismonitoring

Binnen ons eigen vakgebied kennen wij thuismonitoring voor de zwangere patiënt. Dit varieert van dagelijkse bloeddrukmetingen en CTG's tot verplaatste ziekenhuis monitoring bij een opname indicatie. Op de website www.zorgvannu.nl van het ministerie van VWS staan verschillende aanbieders van thuismonitoring.¹³

In de wegwijzer bekostiging van digitale zorg van de Nederlandse Zorgautoriteit staat dat verloskundige zorg ook digitaal geleverd kan worden wanneer dit mogelijk is. Deze digitale zorgkosten vallen onder de verzekerde basiszorg.

Multidisciplinaire (regio-) zorgnetwerken

In de enquête werden veel verschillende intra- en extramurale samenwerkingen benoemd die onder deze categorie vallen. Binnen het ziekenhuis werd bijvoorbeeld vaak de POP-poli benoemd. Extramuraal wordt er binnen veel specialismen actief samengewerkt in de regio. Denk hierbij aan regionale overleggen voor urogynaecologie of oncologie of het recent gelanceerde Anogenitaal Zorgnetwerk in de regio Rotterdam-Rijnmond.¹⁴

H3-netwerk

Het H3-netwerk - hoofd, hart en hormonen - is een voorbeeld van multidisciplinaire samenwerking specifiek voor vrouwen. Het netwerk richt zich op het samenspel tussen psychische aandoeningen, cardiologische problematiek en de hormonen; met name hormonale veranderingen in de menopauze. Het is een samenwerkingsverband tussen de psychiatrie, cardiologie en gynaecologie. Binnen het netwerk worden e-learnings, informatie en literatuur met elkaar gedeeld. Deelnemende professionals komen op een netwerklijst, zodat zij

vindbaar zijn voor vrouwen die hulp zoeken. Het netwerk is ook actief op het gebied van wetenschappelijk onderzoek.¹⁵ De effectiviteit is nog niet geëvalueerd, maar vrouwen lijken behoefte te hebben aan de (h)erkenning van de samenhang bij vrouwspecifieke klachten. Dit blijkt uit het aantal aanmeldingen van een recent webinar met 1500 deelnemers. Het is een non-profit stichting zonder sponsoring. Bredere implementatie hangt af van aanmeldingen van zorgprofessionals en hoe die elkaar goed weten te vinden en samen te werken.

Digitale zorg (patiënten)

Digitale zorg is een thema dat de eerder genoemde domeinen overstijgt. Binnen dit thema gaat het om zorgoplossingen die digitaal contact met de patiënt faciliteren en het mogelijk maken om (digitale) zorg aan te bieden. Zo heeft elk ziekenhuis tegenwoordig een patiëntenportaal via welke het bijvoorbeeld mogelijk is om afspraken te plannen, (beperkte) medische gegevens in te zien, zoals resultaten en communicatie, of het versturen van digitale patiëntinformatie.

PGO

PGO staat voor persoonlijk gezondheidsomgeving. Dit is een app of website waarin een gebruiker zijn of haar eigen medische gegevens kan verzamelen. Het doel van een PGO is om het beheer van deze gegevens terug te geven aan de patiënt, waarbij zij/hij de eigen gegevens kan inzien, maar ook kan kiezen met welke zorgverleners zij/hij dit wil delen. Op dit moment zijn er 15 verschillende aanbieders voor PGO, maar dat aantal zal waarschijnlijk gaan uitbreiden. De patiënt hoeft niet zelf te betalen voor de aanschaf van een PGO. Vanuit de overheid worden (voorlopig) de kosten aan de leverancier betaald. Voor sommige diensten binnen een PGO moet wel een eigen bijdrage betaald worden.¹⁶

Databeschikbaarheid (professionals)

Vanuit het perspectief van de patiënt hebben we zojuist de digitale zorg besproken. Vanuit het perspectief van de zorgverlener zijn data beschikbaar en gegevensuitwisseling essentiële randvoorwaarden om efficiënt met elkaar te kunnen communiceren. Sinds

de invoering van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) in 2018 krijgt het onderwerp van gegevensbescherming veel aandacht.

Vitaly

Het platform Vitaly van Open Line is vanuit de oncologie ingezet voor het faciliteren van multidisciplinaire overleggen, digitale verwijzingen en digitale overdracht. Het is gekoppeld aan het EPD voor aanmelding, verslaglegging en gegevensuitwisseling. Uniek is dat via dit platform verschillende EPD's met elkaar gekoppeld kunnen worden zodat voor deze integratie het niet meer nodig is om via een URL naar een ander systeem in te loggen en/of gegevens handmatig over te zetten.¹⁷ Inmiddels wordt het platform ook buiten de oncologie steeds meer ingezet, zoals bijvoorbeeld voor het maternaal MDO van het UMC Utrecht.

Het product wordt momenteel onderhouden en doorontwikkeld vanuit Vecozo. De onderhoudskosten komen voor rekening van de ziekenhuizen.¹⁸

Babyconnect

Babyconnect is een versnellingsprogramma voor data- en informatie-uitwisseling tussen de (aanstaande) ouder(s) en zorgprofessionals binnen de geboortezorg. Het doel is aansluitende zorg voor de ouder(s) en kind(eren) rond de zwangerschap en geboorte. Dit is inclusief de overdracht naar andere zorgverleners, waaronder de jeugdgezondheidszorg, kinderarts en huisarts.¹⁹ Het programma Babyconnect wordt gefinancierd vanuit VWS. De belofte is dat na afronding van het programma de financiering van deze gegevensuitwisseling een structureel karakter zal krijgen.

Overzichtstabel

In tabel 1 ziet u een schematische weergave van alle netwerkzorginitiatieven die zijn verzameld door middel van de enquête. Deze tabel is ingedeeld in kleuren en kolommen.

De kleuren verwijzen naar de verschillende categorieën, namelijk Preventie (geel), Zelfredzaamheid (blauw), De Juiste Zorg op de Juiste Plek (groen) en Multidisciplinaire overleggen (MDO) (grijs). De kolommen maken hierin verder een onderverdeling.

Discussie

Binnen het IZA wordt opgeroepen tot veranderingen van de gezondheidszorg om deze toekomstbestendig, toegankelijk en betaalbaar te houden, onder andere door het leveren van zorg in samenwerkingsverbanden ofwel netwerkzorg. In dit artikel hebben we een overzicht gegeven van meerdere netwerkzorg initiatieven binnen de gynaecologie en verloskunde. Het is mooi om te zien hoe innovatieve initiatieven zijn uitgewerkt tot goed lopende samenwerkingsverbanden. Het is geenszins onze bedoeling geweest om met dit overzicht een compleet beeld te geven van alle netwerkzorg binnen de gynaecologie. Helaas is middels deze enquête beperkt inzicht verkregen in initiatieven die géén voortgang hebben gekregen.

Idee, initiatief, randvoorwaarden

Indien u zelf een initiatief binnen netwerkzorg wilt uitrollen, is het handig als niet opnieuw het wiel uitgevonden hoeft te worden. Hiervoor kunnen verschillende data geraadpleegd worden. Allereerst door de overzichtstabel te raadplegen in dit artikel. Daarnaast staan er veel initiatieven op websites zoals netwerkzorgnederland.nl/netwerken. Ook zijn er overzichten vanuit zorgverzekeraars op te vragen waarin initiatieven genoemd worden die gefinancierd worden vanuit de zorgverzekeraar. Voor het realiseren van een project binnen netwerkzorg zijn enkele voorwaarden nodig. Deze staan bijvoorbeeld beschreven in het regenboogmodel van Pim Valentijn.²⁰ In dit model staat de patiënt centraal. Op basis van de behoefte van een patiënt kunnen verschillende vormen van klinische, professionele en organisatorische samenwerking geïnitieerd worden. Hierbij moet een evenwicht bestaan tussen de cultuur en de structuur aspecten om te bewerkstelligen dat de beoogde resultaten behaald worden. Dit kan bereikt worden in vier stappen: 1) bepaal de behoefte van de patiënt, 2) bepaal je gewenste uitkomsten, 3) bepaal de vorm en mate van samenwerken, en 4) organiseer de juiste randvoorwaarden. Binnen al deze stappen liggen veel mogelijkheden echter ook mogelijke belemmeringen verscholen.

Tabel 1. Netwerkgorg initiatieven verzameld uit de enquête

P r e v e n t i e	Algemeen	Beter Verwijs - landelijk leefstijl verwijsplatform	Specifiek GYN & OBS	Poli ter voorkoming lymfoedeem vooraf aan liesklierdissectie		
		Beter Gezond - Training & tools voor zorgprofessionals		Preconceptie-spreekuur		
		Fit 4 Surgery		POP-poli / BOBP/BOMP		
		GLI (gecombineerde leefstijl interventie)		VoorZorg - NJI ; terugdringen risico op kindermishandeling		
		Verslavingszorg		Hands-on training ter voorkoming van sfincterletsel		
		Stoppen met roken poli		Kansrijke start		
		Leefstijl / obesitas poli		Nu niet zwanger		
		JeugdGezondheidsZorg / Veilig Thuis		Zwanger vitaal		
		Mind2Care - vragenlijst Lich. en psych gezondheid in Zw		Consultatiebureau		
Z e l f r e d z a a m h e i d	Keuzehulpen	Keuzehulp (degynaecoloog/KNOV)	Websites	Thuisarts.nl		
		Consultaarten		LSnederland.nl		
		Keuzehulp fertiliteitspreservatie		Endometriose.nl		
		Keuzehulp eierstokkanker		Bekkenbodempwijzer.nl		
		AYA zorgnetwerk (Adolescents and Young Adults met kanker)		Bb4all.nl		
		Luscii menopauze app		Voorhetgesprek.nl		
	Apps / digitale omgeving	ikHerstel-app		Freya.nl		
		Groeigids-app		StichtingPCOS.nl		
		Patient-Journey app		Eigen Kracht Centrale		
		Mijn Ferticoach		Vrouwenindeovergang.nl		
		PGO (persoonlijke gezondheids omgeving)		Zelfmanagement pessarium		
		Digitaal portaal ziekenhuis		Zelfcatheterisatie		
J Z O D J P	Verminderen verwijzingen	Digitaal meedenkconsult/teleconsult	Verplaatsing van zorg	Poli op locatie (verloskundige praktijk / huisarts praktijk / stadspoli / anderhalvelijns centrum)		
		Prisma		Versiespreekuur buiten ziekenhuis		
		Siilo		Follow-up cervix dysplasie in 1ste lijn		
		Belspreekuur voor huisartsen		Pessariumconsult in huisartspraktijk (kaderhuisarts BB)		
		Eerstelijns echodiagnostiek		Huisbezoek door oncologie-verpleegkundigen		
		Anticonceptie advies door verloskundigen		Thuiszorg hyperemesis (infuus via thuiszorg)		
		Thuismonitoring		Thuismonitoring CTG, RR (Safe@home)	Data beschikbaarheid	Vitaly
				Telemonitoring diabetes gravidarum (Luscii)	Babyconnect	
	M u l t i o d v i e s r c l i e p g l i e n a i r e	Overstijgend		VIP live	Gynaecologie	MDO's (endometriose, urogynaecologie, seksuologie, overgang)
				KIEK (psychologie/psychiatrie voor kind, jeugd en jongvolwassenen)		Seksuologisch platform Friesland
VAGO werkgroep Netwerk & Organisatie			PCOS spreekuur met internist			
Geboortezorg		IGO verloskundige	Fertilititeit	H3 netwerk		
		Regionaal VSV, transmuraal protocollen		Multidisciplinaire themapoli's (menopauze (MOPP), hormonale ontstemmingsklachten HOPP), vulvapoli)		
		Autoriteit Consument & Markt (ACM.nl)		IVF transport centrum		
		Netwerk Geboortezorg Noordwest NL (12 VSV's, 2 IGO's)		Netwerk Sport & Gyn		
		ROAZ geboortezorg netwerk		Regionaal netwerk fertiliteitszorg / GLI		
		Baby's van Ouders met Bijzondere Problemen (BOBP)	PCOS combi-spreekuur gyn/interne gnk			
		MDO's intra- en transmuraal (DG, kwetsbare zwangeren, maternale ziekten, cardiologie, maatschappelijk werk, POP)	Oncologie	ROOG/MDO oncologie		
		Geboortehart (netwerk geboortezorgverleners regio Waterland en West-Friesland)		IKNL		
		Geboortezorg netwerk rond een asielzoekerscentrum		Werkgroep trofoblast tumoren		
		Netwerkgorg angst bevalling		WOG		
		Netwerk Kwetsbare Zwangeren Dordrecht (KKZ, 19 ketenpartners)		Adviesgroep Kanker in zwangerschap		
Polikliniek Ondersteuning Maatwerk zwangerschap & geboorte (POM)		eierstokkankernetwerk				
Overig		Gezamenlijk onderwijs huisarts en specialisten	Richtlijnontwikkeling met huisartsen			
		farmacotherapeutisch overleg (FTO.nl)	Compagnonscursus			

Uit onze enquête kwamen verschillende belemmerende factoren voor het opzetten van netwerkgorg naar voren. Een belangrijke randvoorwaarde bleek de financiering. Het financieringsmodel binnen de zorg is gebaseerd op inkomsten op basis van verrichtingen. Dit

financieringssysteem is niet (volledig) compatibel met het opzetten van nieuwe initiatieven binnen netwerkgorg. Zoals in dit artikel is beschreven zijn er verschillende projecten gefinancierd vanuit de rijksoverheid of non-profit organisaties. Soms valt de geleverde net-

werkgorg onder de verzekerde zorg en soms wordt een project vanuit de zorgverzekeraar gefinancierd. Een nadeel hiervan is dat het vaak niet om structurele of duurzame financiering gaat, maar enkel voldoet voor het opzetten van het project met een bepaalde doorlooptijd.

Voor zorgveranderingen in het kader van IZA kan aanspraak gemaakt worden op financiering onder de noemer transformatiegelden. De NVZ en de FMS hebben een factsheet gemaakt over de aanvraag van deze gelden.²¹ Binnen de ingezamelde initiatieven voor dit overzichtsartikel zijn er, naar onze informatie, geen projecten die op deze manier gefinancierd zijn. Het lijkt ons het nuttigst dat wij over deze financiering van netwerkzorg initiatieven met elkaar blijven overleggen en gegevens uitwisselen om zo te leren van projecten waarbij financiering is verkregen.

Andere belemmerende factoren die genoemd werden waren gebrek aan tijd, verzuiling in de zorg, privacy en problemen met wet- en regelgeving zoals de (digitale) gegevensuitwisseling. Om deze factoren te overbruggen is het van groot belang om van elkaar te leren en samenwerkingsverbanden te versterken.

Toekomst

We hopen met dit artikel u te informeren over de verschillende soorten van netwerkzorg. Daarnaast hopen wij u gemotiveerd te krijgen tot het (meer) omarmen en uitrollen van de al bestaande netwerkzorg initiatieven en het opzetten van nieuwe initiatieven. Wij zijn voornemens het bijgevoegde

overzicht van de verschillende initiatieven van netwerkzorg te publiceren op de website van de NVOG onder 'de gynaecoloog van de toekomst'. Ook raden wij u aan de website en de NTOG in de gaten voor verdere updates vanuit de Werkgroep Netwerkzorg 2024.

Referenties

1. www.ser.nl/-/media/ser/downloads/adviezen/2020/zorg-voor-de-toekomst.pdf
2. https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2022-09/integraal_zorgakkoord_samen_werken_aan_gezonde_zorg.pdf
3. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/gezondheid-en-preventie/nationaal-preventieakkoord
4. www.fit4surgery.nl/
5. www.nunietzwanger.nl/
6. www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2018/09/12/actieprogramma-kansrijke-start
7. www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg
8. www.degynaecoloog.nl/samen-beslissen/
9. www.thuisarts.nl/
10. www.nvog.nl/de-vernieuwde-keuzehulp-voor-myomen-vleesbomen-is-nu-beschikbaar/
11. www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2021/11/30/keuzehulpen-en-centrale-vindplaats/Eindrapport+Keuzehulpen+en+centrale+vindplaats.pdf
12. <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-7241c365-d8f3-4eb0-befe-6de4dc088f60/pdf>
13. www.zorgvannu.nl/
14. <https://anogenitaalzorgnetwerk.nl>
15. <https://h3-netwerk.nl>
16. Waar kan ik een persoonlijke gezondheidsomgeving (PGO) voor gebruiken? | Rijksoverheid.nl
17. <http://oncomid.nl>
18. <https://medischeoncologie.nl/nieuws/zorgverzekeraars-nederland-wil-een-landelijk-mdo-portaal> | Zorgverzekeraars Nederland wil één landelijk MDO-portaal
19. <https://babyconnect.org>
20. www.essenburgh.com/blog/met-het-regenboogmodel-werken-aan-value-based-healthcare-van-start-up-naar-succesformule
21. <https://nvz-ziekenhuizen.nl/actualiteit-en-opinie/factsheet-over-transformatiegelden>

Samenvatting

De zorg staat onder druk. Netwerkzorg is bedoeld om de zorg toekomstbestendig te maken: de patiënt staat centraal en door samenwerkende zorgprofessionals wordt er een netwerk van zorg rondom de patiënt gecreëerd. Dit artikel geeft een overzicht van de resultaten van een enquête die werd uitgezet met als doel de reeds bestaande netwerkzorg-initiatieven binnen ons eigen specialisme in kaart te brengen. Verschillende initiatieven worden toegelicht binnen de volgende domeinen: preventie, zelfredzaamheid, juiste zorg op de juiste plek, multidisciplinaire zorgnetwerken, digitale zorg en data-beschikbaarheid. Het doel van dit artikel is u te inspireren tot inzet en verdere uitbreiding van netwerkzorg, maar vooral om van elkaar te

leren en niet opnieuw het wiel uit te hoeven vinden.

Trefwoorden

netwerkzorg, preventie, juiste zorg op juiste plek, samenwerking, zelfredzaamheid, integraal zorgakkoord

Summary

Our healthcare system is under pressure. Network care is a strategy to organize healthcare in such a way that it becomes more future-proof: patient-centered care with a variety of healthcare providers collaborating to provide the best care possible. In this article we provide the results of a survey that was performed to make an inventory of all existing network-care strategies already existing in our own field of gynecology. We expand on several

initiatives categorized in the following domains: prevention, self care, appropriate care, multidisciplinary collaboration networks, eHealth and data availability. The overall aim is to inspire the members of our professional association and to prevent our colleagues from reinventing the wheel.

Keywords

network care, prevention, appropriate care, collaboration, self care, Integral Care Agreement

Contact

a.vos6@antoniusziekenhuis.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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

Ja, maar op internet staat...

drs. M. Bensink VAGO-voorzitter en derdejaars aios cluster Groningen

New year, new voorzitter van de VAGO. Een nieuwe voorzitter met een al langer bestaande frustratie. Mijn voornemen is dit te veranderen, helpt u mee?

Mijn vriend zegt vaak: 'Ik zou niet kunnen wat jij dagelijks doet.' Je zou verwachten dat dit slaat op een technisch uitdagende sectie of het verwijderen van tien pessaria op de maandagochtend. Dit antwoord komt echter als ik thuis een verhaal deel over het verschil tussen mijn visie op goede zorg en die van sommige patiënten. Om in te zoomen op een frustratie is het soms goed eerst uit te zoomen. Weerstand tegen medicatie is niet iets van de laatste jaren. In 2007 publiceerde de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg een document getiteld *Vertrouwen in de Arts*.¹ Hierin wordt beschreven hoe het toentertijd veranderende zorglandschap kon resulteren in afname van vertrouwen in dokters en wordt onderschreven hoe belangrijk het is dat artsen hun autonomie behouden. Daarnaast kwam vaccinatie-weerstand duidelijk aan het licht rondom de COVID-pandemie, maar, gewoond en gewerkt hebbende rondom de Bible Belt, was dit mij al jaren niet vreemd. Als ik onder mijn collegae rondvraag, (her)kent iedereen wel een verhaal over een patiënt die de behandeling compleet anders voor zich zag dan het advies. Voorbeelden te over, zie bijvoorbeeld een recente column in *Medisch Contact*.² Het houdt je scherp, het doet je weer nadenken over waarom de protocollen zijn zoals ze zijn en kijkt waar je elkaar in het behandelplan kan vinden. Maar, waarom lijkt het dan toch alsof ik deze verhalen de laatste jaren steeds vaker hoor?

Media

Wij - gynaecologen - komen er in de media maar bekaaid vanaf. Het begon met de klachten over de Essure sterilisatie rond 2000. Niet veel later kwam

informatie naar buiten over gynaecologen die vrouwen hadden geïnsemineerd met eigen semen. Vervolgens ontstond berichtgeving over klachten na Mesh-implantaten. In 2016 begon de inmiddels jaarlijks terugkerende Twitter-campagne #genoegzegwegen van de Geboortebeweging met anonieme bekentenissen van patiënten met geboortetrauma door zorgverleners. Recenter neemt de negatieve berichtgeving wederom een vlucht, met kort na elkaar in 2023 krantenberichten over een knip zonder toestemming³ en het teveel verwijderen van baarmoeders.⁴ Op sociale media kan je, afhankelijk van in welk algoritme je je bevindt, voor elke leeftijdsgroep wel iets vinden wat de gynaecologie in een negatief daglicht plaatst, van waarschuwingen tegen hormonale anticonceptie tot het gevaar van een ziekenhuisbevalling. Tja, zo op een rij gezet lijkt het alsof er weinig wél goed gaat. Of hebben we onze PR gewoon nog niet helemaal op orde? Zou dat het zijn? *Are we late to the party* en moeten we eenvoudigweg een TikTok-account beginnen?

Samen oplossing vinden

Begrijp me niet verkeerd: verschil van mening is goed en zorgt vaak voor een betere discussie. Als een verschil van mening echter is gebaseerd op wantrouwen of desinformatie vind ik dat erg ingewikkeld. Ik haal energie uit het samen vinden van een (tussen)oplossing, of het nou gaat om de juiste anticonceptie of een bevalplan. Als je als beroepsgroep echter niet mee mag of kan discussiëren, omdat je door sommige patiënten bij voorbaat al niet wordt geloofd, wordt het moeilijk. Mijn supervisors zeggen vaak: 'Milou, laat het los, het spreekwoordelijke probleem zit aan de andere kant van de tafel.' Maar dat kan ik niet. Het gaat me aan het hart.

Verhalen waarin iemand 'de boeman' is, doen het goed. Er is weinig behoefte om positieve ervaringen te delen op grote platforms, dus is het ook logisch

dat vrouwen die wél tevreden zijn met hun Essure-sterilisatie of hysterectomie geen stoel krijgen aan een talkshow-tafel. Eerdergenoemde voorbeelden dwingen ons, terecht, naar onszelf te kijken. Wat kan en moet beter? Communicatie blijft de sleutel. Het gaat niet om het 'wat', maar de manier waarop. Dit geldt overigens voor beide gesprekspartners. Als men het vervolgens, goed geïnformeerd, niet mee elkaar eens is, hoe kunnen we elkaar dan alsnog in het midden ontmoeten?

Optimaal voorbereiden

Een van de doelstellingen in het VAGO-visiedocument⁵ is: *De aios is voorbereid op het veranderend zorglandschap en de veranderende wereld*. Voorbereid zijn op en omgaan met voorgaande problemen in de spreekkamer hoort hier wat mij betreft bij. Ik wil het tij graag keren. Onze successen vier. Het gesprek over onze persoonlijke frustraties op een positieve manier aangaan. Maar belangrijker: de gynaecologen van de toekomst, waaronder ikzelf, hier optimaal op voorbereiden.

Deze, en de andere doelstellingen, gaan we met het hele bestuur tijdens mijn voorzitterstermijn nastreven. Ik kijk uit naar nieuwe projecten en hoop vooral in deze polariserende samenleving wat meer de nuance te kunnen vinden.

Maak er een positief jaar van!
miloubensink@hotmail.com

Referenties

1. www.raadrvs.nl/documenten/publicaties/2007/05/29/vertrouwen-in-de-arts
2. www.medischcontact.nl/opinie/blogs-columnns/blog/we-zijn-er-voor-je
3. www.volkskrant.nl/wetenschap/vrouwen-krijgen-bij-bevalling-vaak-knip-zonder-toestemming-ik-kwam-er-pas-achter-bij-het-hechten-b6f792f4/
4. www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/oud-hoogleraar-ziet-een-commune-van-medisch-specialisten-het-zorgsysteem-is-moreel-failliet-b5d82227/
5. https://issuu.com/kfdegeus/docs/vago_visie2023_uniekbevlogen

Hemofagocytair syndroom in de zwangerschap

drs. L. Oosterveer *aios, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam; thans arts i.o. internationale gezondheidszorg en tropengeneeskunde*

dr. L. Saleh *aios, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

drs. L. Jansen *aios, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. J.A.M. van Laar *internist-immunoloog, afdelingen Interne Geneeskunde en Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. K.M.J. Verdurmen *gynaecoloog, fellow perinatologie, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam; thans gynaecoloog-perinatoloog, GZA St. Augustinus, Antwerpen, België*

Het hemofagocytair syndroom is op volwassen leeftijd een zeldzaam ziektebeeld, dat kan worden getriggerd door een zwangerschap. Gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit zijn tijdige herkenning, diagnostiek en behandeling belangrijk. Aan de hand van een casusbeschrijving willen wij graag dit zeldzame ziektebeeld onder de aandacht brengen binnen de verloskunde en gynaecologie.

Casus

Het betreft een 40-jarige gravida 2 para 0 met in de voorgeschiedenis een benigne schildkliernodus, psoriasis, uterus myomatus en een Body Mass Index (BMI) van 36 kg/m². Patiënte had een ongecompliceerde zwangerschap en was onder controle in de eerste lijn. Bij 28 weken amenorroeduur ontwikkelde zij progressieve klachten van misselijkheid, spierpijn en algehele malaise, waarop zij werd verwezen naar een tweedelijnsziekenhuis. Bij de eerste presentatie had zij normale vitale parameters: bloeddruk 130/90 mm Hg, pols 96/min, temperatuur 36,6 °C. Zie tabel 1 voor de laboratoriumuitslagen. In verband met een verdenking op pre-eclampsie in de preterme periode werd patiënte overgeplaatst naar een centrum in de derde lijn. Gezien de verhoogde transaminasen en de bovenbuikkachten werd een echo abdomen verricht waarop geen steatosis hepatis of vasculaire afwijkingen werden gezien. Patiënte werd opgenomen ter observatie met als werkdiagnose pre-eclampsie.

Bij een zwangerschapsduur van 30 weken + 4 dagen ontwikkelde zij klachten van een griepig gevoel, algehele malaise, misselijkheid, braken, wisselende diarree en pijn in de onderbuik. De feceskweken op *Salmonella*, *Shigella*, entero-invasieve *E. coli*, *Campylobacter jejuni/coli*, Shiga-toxine producerend *E. coli* en *Clostridium difficile* bleken negatief. Bij 31 weken + 0 dagen was er een abrupte klinische achteruitgang met pijn in de onderbuik en dyspnoe. De vitale parameters waren: ademhalingsfrequentie 36/min, saturatie 99% bij kamerlucht, pols 130/min, bloeddruk 130/70 mm Hg, temperatuur 38,0 °C en een urineproductie van 15 ml/uur (normaal > 53 ml/uur op basis van gewicht). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan maternale verslechtering op basis van de reeds bestaande pre-eclampsie, het HELLP-syndroom (*Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), *acute fatty liver of pregnancy* (AFLP), gastro-enteritis, COVID-19, cholelithiasis, non-alcoholische leververvetting, hepatitis, zwangerschapscholestase, para-infectieuze en medicamenteuze oorzaken.

Het cardiocotogram was suboptimaal. Vanwege verdenking op foetale nood werd een ongecompliceerde sectio caesarea verricht. Er werd een neonaat geboren met Apgar-score 6/8/9, pH arterieel 7,09, geboortegewicht 1850 gram (percentiel 86). Vanwege koorts werd bij patiënte pragmatisch gestart met Augmentin intraveneus.

Postpartum knapte patiënte niet goed op, met onder andere aanhoudende koorts. Werkdiagnose: een bewezen *E. coli* urosepsis. Op de CT-thorax/abdomen werden tevens infiltraten in beide onderkwabben gezien. Acht dagen postpartum verslechterde patiënte acuut, met de volgende vitale parameters: ademhalingsfrequentie tot 40/min, saturatie 95% bij 1 liter O₂, pols 130-150/min, bloeddruk rond 140/90 mm Hg en temperatuur van 39,7 °C. Zij ontwikkelde hierbij neurologische achteruitgang (ernstige spierzwakte, dysartrie en verminderd bewustzijn). Ook het bloedonderzoek toonde verslechtering (tabel 1), waarbij vooral het sterk verhoogde LDH, een trombocytopenie en anemie opvielen. Vanwege de ernstige klinische en biochemische achteruitgang werd patiënte overgeplaatst naar de intensive care voor hemodynamische en respiratoire ondersteuning. Aanvullend onderzoek met lumbaalpunctie en een positronemissietomografie (PET)-scan gaf geen (infectieuze) verklaring, wel werd een splenomegalie vastgesteld. In het laboratoriumonderzoek werd tevens ook een opvallend hoog ferritine van 89487 µg/L (normaal 10-140) en Soluble CD25 (*Cluster of Differentiation*) van 3372 U/mL (normaal < 550) gezien, die niet eerder bepaald werden. Patiënte voldeed hiermee aan de classificatiecriteria voor hemofagocytair syndroom (HS).¹ Als mogelijke triggers stonden systemische lupus erythematosus (SLE), *adult-onset Stills disease* (AOSD), of een hematologische maligniteit in de differentiaal diagnose. Patiënte werd om deze reden met dexamethason, intraveneuze immunoglobulines (IVIG) en pragmatisch met piperacilline/tazobactam behandeld.

Hemofagocytair syndroom

HS, ook bekend als hemofagocytair lymfocytocytose (HLH), wordt gekenmerkt door hoge koorts, hepatosplenomegalie, cytopenie en opvallend hoge waarden van ferritine in laboratoriumonderzoek. Het is een potentieel fataal ziektebeeld met een op sepsis gelijkende symptomatologie veroorzaakt door een 'cytokinenstorm'.¹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire HLH, waarbij de eerste berust op een genetisch defect en het meeste voor-

	Amenorroeduur 28 weken (bij opname)	Amenorroeduur 31 weken (vlak voor de sectio)	8 dagen post-partum (vlak voor de IC-opname)	Referentiewaarde	
Kreatinine	45	84	50	55-90	µmol/L
CKD-EPI eGFR (kreat)	>90	75	>90	>90	mL/min
Urinezuur	0.31	0,46	0,24	0,12-0,34	mmol/L
Ammoniak	18	29	26	<45	µmol/L
Ferritine	-	-	89487	10-140	µg/L
Haptoglobine	2,48	0,97	0,41	0,28-2,00	g/L
ASAT	302	420	805	<31	U/L
ALAT	300	244	219	<34	U/L
LD	489	1591	4585	<247	U/L
GGT	19	64	273	<38	U/L
Bilirubine	5	14	10	<17	µmol/L
Hemoglobine	6,1	7,7	5,7	7,5-9,5	mmol/L
Trombocyten	168	126	145	150-370	x10 ⁹ /L
Eiwit Kreatinine Ratio (urine)	77	98	124	<30	g/mol Kreat

Tabel 1. Laboratoriumwaarden

komt vóór de leeftijd van 18 maanden.² De incidentie bij volwassenen wordt geschat op 1:800.000 per jaar.³ HLH wordt meestal getriggerd door een infectie (o.a. Epstein Barr virus, Cytomegalovirus, HIV, tuberculose), onderliggende auto-immuunziekte (o.a. AOSD, SLE), maligniteit (m.n. lymfoproliferatieve ziekten) en in zeer zeldzame gevallen door zwangerschap (1:200 patiënten met HLH).³ Vaak is er sprake van een genetische afwijking of predispositie. De diagnose wordt vaak laat gesteld. Adequate behandeling kan levensreddend zijn.

Bij onze patiënte werd zeer uitgebreid gezocht naar bacteriële, virale en parasitaire infecties, maar alle onderzoeken bleven negatief (o.a. in liquor). De ingezette auto-immun-serologie was ook negatief. De CT-hals-thorax-abdomen en de PET-CT toonden geen aanwijzingen voor een maligniteit. Het beenmergbiopsie toonde een reactief licht hypercellulair beeld, met hemofagocytose passend bij HLH. Er waren geen aanwijzingen voor een maligniteit. Derhalve was de werkdag diagnose een HLH eci, cave: uitgelokt door de zwangerschap.

Pathofysiologie

Bij HLH is er sprake van een afwezige downregulatie van macrofagen door defecte *natural killer* (NK) cellen of cytotoxische lymfocyten, waardoor er een excessieve inflammatie met weefselschade ontstaat.³ Normaal gezien fagocytoseert een macrofaag pathogenen en wordt dan een *antigen presenting cell* (APC). Vervolgens worden NK-cellen en cytotoxische lymfocyten geactiveerd tot apoptose van onder andere de macrofagen. Bij HLH is deze negatieve feedback gestoord waardoor er geen apoptose plaats vindt. De geactiveerde macrofagen produceren cytokines die zorgen voor een 'cytokinenstorm' welke het klinische beeld van HLH bepaalt. Deze cytokines zorgen voor weefselschade en uiteindelijk tot multi-orgaanfalen.^{3,4}

Klinische presentatie

De meeste patiënten met HLH presenteren zich met acute of subacute koorts, met daarbij ook multi-orgaanproblematiek. Veelal, bij 42% van de gevallen, is er sprake van pulmonale problematiek met klachten van hoesten en respiratoir falen. Tevens kan er ook sprake zijn van neurologische symptomen zoals coma, delier, epilepsie (25%) en encefalopathie (9%). Huidafwijkingen (25%) zoals oedeem, huiduitslag en panniculitis-like noduli worden gezien, tevens gastro-intestinale klachten zoals diarree, braken, buikpijn, bloedingen, ulceraties (18%). Daarnaast ook lymfadenopathie (33%), nierinsufficiëntie of nefrotisch syndroom (16%).³

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van vijf of meer van de volgende criteria:

1. Koorts van 38,5 °C of hoger;
2. Splenomegalie;
3. Cytopenie (in tenminste twee cellijnen), hemoglobine <5,6 mmol/L, trombocyten < 100 x 10⁹/L of neutrofielen < 1 x 10⁹/L;
4. Hypertriglyceridemie (nuchter >3,0 mmol/l) en/of hypofibrinogenemie (<1,5 g/l);
5. Hemofagocytose in beenmerg, milt, lymfeklieren of lever;
6. Laag of afwezige NK-celactiviteit;
7. Ferritine > 500 µg/L;
8. Soluble CD25-concentratie >2400 U/ml.

Daarnaast kan de diagnose ook gesteld worden indien één van de tot op heden bekende mutaties wordt gevonden bij genetisch onderzoek.⁵

Behandeling

Voor secundaire HLH in volwassenen is er geen uniform behandeladvies, gezien de heterogeniteit van de onderliggende uitlokkende factoren. Belangrijk is om de onderlig-

gende *trigger* te behandelen. De aanbevolen behandeling omvat agressieve immunosuppressieve therapie zoals corticosteroiden, IVIG en chemotherapie (etoposide), gevolgd door hematopoiëtische stamceltransplantatie bij patiënten die in aanmerking komen.⁶ Indien er betrokkenheid is van het centraal zenuwstelsel, is intrathecale behandeling middels methotrexaat en hydrocortison geïndiceerd.⁷ Zonder behandeling is de gemiddelde overleving slechts enkele maanden. Sinds 1994, toen begonnen is met geprotocolleerde behandeling, is de overlevingskans gestegen naar 57% met een mediane follow-up van zes jaar.⁸

Conclusie

HLH is een levensbedreigend syndroom waarbij er sprake is van een excessieve immuunactivatie, met multi-orgaanschade tot gevolg. De ziekte wordt in vele gevallen getriggerd door een infectie, systeemziekte of maligniteit, en in zeer zeldzame gevallen kan dit ook door een zwangerschap getriggerd worden. De diagnose wordt vaak laat gesteld. Vroegtijdige diagnostiek kan levensreddend zijn, omdat de uiteindelijke behandeling van HLH het afremmen van de cytokinestorm is en tegelijkertijd behandeling van de *trigger*. Het is verstandig om, gezien de uitgebreide differentiaaldiagnose, bij aanhoudende koorts met pancytopenie te denken aan HLH, ferritine te bepalen en laagdrempelig de internist of een externe specialist in een HLH-expertisecentrum mee in consult te vragen.

Casus

Postpartum werd patiënte behandeld volgens het HLH-94-protocol, met aanvankelijk goede respons. Vier maanden later was er helaas sprake van een recidief-HLH. Behandeling werd gestart middels anakinra, tocilizumab en azathioprine. Er werd uitgebreid aanvullende onderzoek ingezet, onder andere opnieuw infectieserologie, meerdere CT-scans, een gastroduodenoscopie met bipten en een leverbiopt. Uit de nieuwe beenmergpunctie, vijf maanden na de laatste punctie, bleek er nu naast de aanwezige hemofagocytose passend bij HLH, ook een sterke verdenking op een grootcellig lymfoom. Mogelijk is dit lymfoom uiteindelijk de onderliggende oorzaak geweest van het ontstaan van HLH bij deze zwangere patiënte, maar ondanks een beenmergpunctie en PET-CT is het in de initiële analyse direct postpartum niet gevonden.

Zes maanden postpartum is patiënte overleden ten gevolge van multi-orgaanfalen bij HLH. Uit klinisch genetisch onderzoek kwam een pathogene variant in het STXBP2-gen, die is geassocieerd met familiale HLH.⁹

Referenties

- Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:S82-89. doi: S1083-8791(09)00531-X [pii] 10.1016/j.bbmt.2009.11.014
- Najib K, Moghtaderi M, Bordbar M, Monabati A. Awareness of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as an Unusual Cause of Liver Failure in the Neonatal Period. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:e479-e482. doi: 10.1097/MPH.0000000000001600 00043426-202008000-00028 [pii]
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503-1516. doi: S0140-6736(13)61048-X [pii] 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30:411-420. doi: S0268-960X(16)30019-4 [pii] 10.1016/j.blre.2016.05.001
- Bergsten E, Horne A, Arico M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, Ishii E, Janka G, Ladisch S, Lehmsberg K, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728-2738. doi: S0006-4971(20)32618-5 [pii] 10.1182/blood-2017-06-788349
- La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133:2465-2477. doi: S0006-4971(20)42500-5 [pii] 10.1182/blood.2018894618
- Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002;100:2367-2373. doi: 10.1182/blood-2002-01-0172 S0006-4971(20)54174-8 [pii]
- Trottstam H, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011;118:4577-4584. doi: S0006-4971(20)40969-3 [pii] 2011/356261 [pii] 10.1182/blood-2011-06-356261
- Cetica V, Santoro A, Gilmour KC, Sieni E, Beutel K, Pende D, Marcenaro S, Koch F, Grieve S, Wheeler R, et al. STXBP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5. *J Med Genet.* 2010;47:595-600. doi: 47/9/595 [pii] 10.1136/jmg.2009.075341

Samenvatting

Wij beschrijven het fatale ziekteverloop van een patiënte met een HLH in de zwangerschap, waarschijnlijk ten gevolge van een hematologische maligniteit met onderliggend een genetische predispositie (STXBP2-variant). HLH wordt gekenmerkt door hoge koorts, hepatosplenomegalie, cytopenie en opvallend hoge waarden ferritine en Soluble-CD25 in laboratoriumonderzoek. Het is een levensbedreigend syndroom waarbij er sprake is van een excessieve immuunactivatie, met multi-orgaanschade tot gevolg. HLH wordt in vele gevallen getriggerd door een infectie, systemische inflammatie of maligniteit. In zeer zeldzame gevallen kan dit ook door zwangerschap getriggerd worden. Patiënten worden behandeld met immunotherapie en chemotherapie, als behandeling van de onderliggende trigger niet effectief is. Zonder behandeling is de overleving slechts een aantal maanden, sinds de start met geprotocolleerde behandeling in 1994 is deze overlevingskans gestegen naar 54% met een mediane follow-up van zes jaar.

Trefwoorden

hemofagocytair syndroom, HLH, zwangerschap, ferritine

Summary

In this case report we describe a fatal case of a woman who developed hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy, probably due to a hematological malignancy with a genetic susceptibility for developing HLH because of a genetic STXBP2 variant. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by a combination of symptoms: high fever, hepatosplenomegaly, cytopenia and extremely

high level of ferritin in blood. It is a life-threatening disease of severe hyper inflammation, which can result in multi-organ failure. HLH is often triggered by infection, systemic inflammatory disease or malignancy. In rare cases it can be triggered by pregnancy. The treatment includes chemotherapy and immunotherapy in a combination of etoposide, cyclosporine and dexamethasone, if management of the underlying trigger fails. Without this strategy the overall survival is a couple of months, since 1994 due to the treatment overall survival is improved to 54% with a median follow-up of six years.

Keywords

hemophagocytic lymphohistiocytosis, pregnancy, ferritin

Contact

Kim Verdurmen, kimverdurmen@live.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. dr. J.A.M. van Laar is betrokken bij een *investigator initiated* fase-Ib-onderzoek met ELA-026 bij HLH, door Simbercoin-Electra.

Toestemming voor publicatie

Patiënte heeft ten tijde van de nacontrole toestemming gegeven voor de publicatie van de casus. Na het overlijden hebben de nabestaanden nogmaals toestemming gegeven voor publicatie van de casus.

Casus: Avulsie van corpus uteri ter hoogte van de cervix na laparotomische sterilisatie

drs. M.S.F. van Hees *anios gynaecologie en obstetrie*

drs. I. Gomes Bravio *gynaecoloog*

drs. V.N.G. Marcha *gynaecoloog*

allen CMC (Curaçao Medical Center), Willemstad

Onverklaarde buikpijn en amenorroe blijkt te zijn veroorzaakt door iatrogene avulsie van corpus uteri ter hoogte van de cervix. Klinisch is het beeld lastig te diagnosticeren; beeldvormende technieken zijn van toegevoegde waarde, maar herkenning blijft niet gemakkelijk bij deze zeldzame complicatie.

Casus

Een 38-jarige vrouw, bekend met angststoornissen, obesitas, driemaal sectio caesarea in 2007, 2010 en 2021, en een open sterilisatie begin 2022, presenteert zich eind 2022 op de SEH met buikpijn en amenorroe. Patiënte was onder controle in ons ziekenhuis tijdens de laatste zwangerschap. Bij prenatale controles werd in het kader van anticonceptie, een sterilisatie durante sectio afgesproken. Peroperatief was er sprake van een *frozen pelvis*, waarbij de uterus volledig adhesief was aan de voorste buikwand. Ondanks uitvoerige adhesiolyse rond de uterus werden de tubae niet bereikt. Er werd postoperatief een laparoscopische sterilisatie middels *filshie clips* afgesproken, omdat patiënte hormonale anticonceptie niet wenselijk vond. Voor patiënte waren wachttijden in het Curaçao Medical Center te lang en zij besloot een ander ziekenhuis te bezoeken. Daar werd begin 2022 een laparotomische transectie van de tubae verricht.

Bij de presentatie was er sprake van eerder geëvalueerde buikpijnklasten en amenorroe. Direct postoperatief was kort sprake van vaginaal bloedverlies, maar daarna bleef de menstruatie uit. Patiënte was behandeld met progestagenen, maar kreeg geen onttrekkingsbloeding. Er werd aanvullend onderzoek gedaan middels echografie, een CT-scan en aanvullend laboratoriumonderzoek. Deze onderzoeken toonde voor de behandelaar geen evidente anatomische afwijkingen of aanwijzingen voor een endocriene oorzaak (TSH 0,69 mU/L, HCG 0 IU/L, LH 4,4 U/L, FSH 2,8 U/L). Nadien verscheen patiënte niet op de controleafspraken. Bij de huidige presentatie was er sprake van een mobiele maar pijnlijke cervix, in anteversie zonder vaginaal bloedverlies, de transvaginale echografie toonde de cervix in anteversie, zonder communicatie met het corpus uteri. Verder werd een beeld van een hematometra gezien. Ovaria waren niet afwijkend. Bijkomende bevinding was vrij vocht tussen corpus uteri en cervix. Er was sprake van een complete obliteratie van de *cul de sac anterior* bij echografisch onderzoek en *sliding sign* was afwezig bij de voorkant van de uterus. De CT-abdomen toonde een onderbreking/avulsie van het corpus uteri ter hoogte van de cervix, zonder overige afwijkingen, die in



CT-scan, oktober 2022



MRI, september 2022



Transvaginale echo, december 2022

retrospect ook herkenbaar zijn op de eerdere CT-scan. Er bleek nadien in een ander ziekenhuis ook eerder een MRI te zijn verricht, waarop het beeld eerder niet herkend was.

Onze conclusie is een avulsie van het corpus uteri ter hoogte van de cervix, hoogst waarschijnlijk ontstaan bij het openen van de buik, waarbij de uterus is doorgenomen op niveau van de isthmus. Het is aannemelijk dat de ernstige fibrose en distorsie van de anatomie, ervoor heeft gezorgd dat de uterus voor- en zijwanden zijn doorgenomen tijdens de laparotomische sterilisatie. Na het stellen van de diagnose werd een laparoscopische hysterectomie voor de patiënte gepland. Preoperatief werd de cyclus onderdrukt om pijnklachten te

voorkomen. Er werd een supracervicale hysterectomie met bilaterale salpingectomie verricht, gezien het hoge risico op blaas- en ureterletsel werd peroperatief besloten de cervix in situ te laten. Postoperatief beloop was ongecompliceerd en bij de controle nadien had patiënte geen buikpijnklachten meer.

Een avulsie van het corpus uteri ter hoogte van de cervix is zeldzaam. Enkele casussen zijn beschreven over intra-partumavulsie van de cervix, met of zonder inductie^{1,2} en enkel over traumatische avulsie, waarbij sprake is van een uterus myomatosis.³⁻⁶

Conclusie

Bij postoperatief aanhoudende buikpijnklachten in combinatie met amenorroe, na een operatie bij een *frozen pelvis*, kan er in zeldzame gevallen sprake zijn van een iatrogene avulsie van het corpus uteri ter hoogte van de cervix. Klinisch is de diagnose lastig te stellen, beeldvormende technieken zoals CT-scan, MRI en echografie kunnen dit beeld laten zien, maar desondanks wordt het niet gemakkelijk herkend. Daarnaast is deze casus een herinnering aan het feit dat elke operatierisico's en complicaties met zich mee kan brengen en anderen vormen van anticonceptie daarom mogelijk geschikter zijn bij een eerder bevonden *frozen pelvis*.

Referenties

- Hill MG, Sung WLT, Connolly LR, Dawson TE. Cervical avulsion during induced labour: diagnosis, intraoperative management and postoperative course. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10).
- Kale M, Kennedy W, Osborne C, Edwards H. Cervical Avulsion Following Spontaneous Vaginal Delivery. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(2):159.
- Chen R, Zhou W, Wang Z, Cheng Z. A Rare Secondary Dysmenorrhea Resulted from Separation of Corpus Uteri from Cervix: A Case Report and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(3):240-4.
- Manoukian MAC, Tembekar AR, Medeiros SE. Positive Seatbelt Sign with Avulsed Leiomyoma following Motor Vehicle Accident Leading to Hemoperitoneum. *Case Rep Emerg Med.* 2018;2018:4251408.
- Sheline E, Tracy B, Gelbard R. Traumatic Avulsion of a Uterine Fibroid after a Motor Vehicle Collision. *Am Surg.* 2019;85(12):e602-e3.
- Vignolle J, Lefebvre C, Lucot JP, Rubod C. About a case of traumatic separation of the cervix from the uterine corpus, diagnosed in a context of infertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(6):257-60.

Samenvatting

In dit case report bespreken we een 38-jarige patiënte, die zich presenteert met aanhoudende buikpijnklachten en amenorroe, na een laparotomische transsectie van de tubae. In de voorgeschiedenis heeft zij driemaal een sectio caesarea ondergaan, waarbij de laatste zeer moeizaam verliep bij een frozen pelvis. Hormonale therapie om een onttrekkingsbloeding uit te lokken slaagt niet. Aanvullend laboratoriumonderzoek toont geen afwijkingen passend bij een endocriene oorzaak. Beeldvormend onderzoek (echografie, CT, MRI) toont een onderbreking van het corpus uteri ter hoogte van de cervix. Vermoedelijk is de avulsie ontstaan tijdens de laparotomische transsectie van de tubae, bij het openen van de buik.

De cyclus werd onderdrukt en er vond een hysterectomie plaats. Nadien zijn de klachten verdwenen.

Trefwoorden

cervix avulsie, operatieve complicaties, amenorroe, abdominale pijn

Summary

In this case report we discuss a 38-year-old patient, who presented with persistent abdominal pain and amenorrhea after an open fallopian tubal transection. Her

medical history shows three caesarean sections, of which the last was very difficult due to a frozen pelvis. Hormonal therapy to induce menstruation does not work. Additional laboratory tests show no abnormalities. Different imaging techniques (echography, CT, MRI) show an interruption of the uterine corpus at the level of the cervix. The avulsion most likely occurred as a result of the laparotomic fallopian tube transection, during introduction of the abdomen. Menstruation is suppressed and a hysterectomy is performed. Postoperatively the abdominal pain disappeared.

Keywords

cervix avulsion, operative complications, amenorrhea, abdominal pain

Contact

Merel van Hees, merel.vanhees@cmc.cw, +5999 7450000

Verklaring belangenverstrengeling

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

Toestemming voor publicatie

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

Pijnstilling na sectio caesarea: stand van zaken

drs. O.F.C. van den Bosch *anesthesioloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht*

dr. L.M. Freeman *gynaecoloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam*

dr. L. Monen *gynaecoloog, Máxima MC, Veldhoven*

drs. I.C.M. Beenackers *anesthesioloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht*

Pijn na een sectio caesarea belemmert het herstel en staat mogelijk een goede hechting met de pasgeborene in de weg. In Nederland is er sprake van grote praktijkvariatie ten aanzien van pijnstilling. In dit overzichtsartikel bespreken we de stand van zaken rondom dit belangrijke thema. Met een multidisciplinaire benadering bieden we een kritische blik en doen we *evidence based* suggesties die van belang kunnen zijn voor de Nederlandse gynaecoloog.

Inleiding

In Nederland worden ongeveer 30.000 sectio's per jaar uitgevoerd. Bijna de helft hiervan is gepland, de rest vindt plaats in niet-electieve setting. Een sectio gaat gepaard met matig tot ernstige postoperatieve pijn. Ernstige pijn na een operatie belemmert het herstel, leidt tot vertraagde mobilisatie, geeft een hogere kans op pulmonale complicaties en leidt in sommige gevallen zelfs tot chronische pijn.^{1,2} Na een sectio is goede pijnstilling een absolute voorwaarde voor het welbevinden van de kraamvrouw, voor het op gang komen van borstvoeding en voor een goede hechting met de pasgeborene.¹

Daarnaast komt er de laatste jaren ook steeds meer aandacht voor de bevalervaring van de patiënt. De tevredenheid ten aanzien van de bevalling wordt gezien als een belangrijke maat voor de kwaliteit van zorg.² Sinds 1 januari 2023 worden door regionale verloskundige samenwerkingsverbanden patiënt-gerapporteerde ervaringen gemeten. Hierdoor kunnen zorgverleners leren van het patiëntperspectief en zo de kwaliteit van zorg verbeteren. Eén van de gerapporteerde domeinen is pijn en deze blijkt sterk geassocieerd te zijn met patiënt-gerapporteerde tevredenheid.²

Recent zijn in internationaal verband diverse *evidence based* richtlijnen gepubliceerd ten aanzien van pijnbestrijding na sectio, waaronder de *Procedure-Specific Pain Management* (PROSPECT)-richtlijn van de *European Society of Regional Anaesthesia* en de *Obstetric Anaesthetists' Association*.^{3,4} Naar aanleiding daarvan organiseerde het Samenwerkingsverband Obstetrie Anesthesie (SOBAN) van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie en de NVOG op 22 november 2022 een landelijk webinar waarbij de laatste inzichten besproken werden. Opvallend was de grote praktijkvariatie in Nederland ten aanzien van postoperatieve pijnstilling na sectio.⁵ Ondanks het verschijnen van richtlijnen in Europees verband heeft dit zich nog niet vertaald in een nationale richtlijn van de betrokken beroepsverenigingen.

Het doel van dit artikel is het beschrijven van de laatste *evidence based* inzichten. Ook belichten we de stappen die vakgroepen in Nederland zouden kunnen nemen om te komen tot een weloverwogen pijnbeleid na sectio's.

Multimodale Analgesie

Decennia geleden werd voor postoperatieve pijnstilling met name gebruik gemaakt van opioïden. Inmiddels is de waarde van multimodale pijnstilling alom bekend in Nederland. Door gebruik te maken van een combinatie van medicamenten met verschillende werkingsmechanismen wordt de opiaatbehoefte drastisch verlaagd met een gelijkblijvend pijnstillend effect. De PROSPECT-richtlijn geeft in dat kader specifieke aanbevelingen voor de electieve sectio onder neuraxiale anesthesie.

Paracetamol

Het therapeutisch effect van pijnstilling wordt vaak uitgedrukt in oralemorfine-equivalenten (OME), waarbij morfine oraal 3 mg, dus 3 mg OME, gelijkwaardig is aan morfine intraveneus 1 mg. Toediening van paracetamol op vaste tijden verlaagt de postoperatieve opiaatbehoefte met ongeveer 30 mg OME per dag, met gelijkblijvende pijnscores.⁶ De toediening kan tijdens, vlak vóór of vlak na de sectio plaatsvinden, waarbij orale, intraveneuze of rectale toediening even effectief zijn.^{7,8} Toediening voorafgaand aan de sectio kan zinnig zijn om een spiegel op te bouwen, maar er zijn geen vergelijkende studies die het effect daarvan hebben beoordeeld.

NSAID's

De aanbeveling is om te starten met NSAID's direct na de geboorte van het kind. Toedienen van NSAID's verlaagt pijnscores met gemiddeld 0,6 punten op de *Numerical Rating Scale* (NRS), verlaagt opioïdconsumptie met gemiddeld 36 mg OME per 24 uur en verhoogt de patiënttevredenheid.⁹ Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar van intraveneuze versus orale toediening.

Dexamethason

Het analgetisch effect van dexamethason is complex en berust mogelijk op inhibitie van prostaglandinen en inflammatoire mediators die een rol spelen in de ontwikkeling van acute pijn. Het toevoegen van een intraoperatieve gift dexamethason (5-8 mg intraveneus) verlengt de duur van het analgetisch effect van de neuraxiale analgesie en verbetert pijnscores in de directe postoperatieve periode met

Tabel 1. Pijnstilling na ongecompliceerde sectio caesarea onder spinaalanesthesie: een voorbeeldschema

*	paracetamol 4 dd 1000 mg, eerste gift perioperatief
*	diclofenac 3 dd 50 mg, eerste gift na geboorte kind
*	dexamethason eenmalig 5-8 mg iv na geboorte kind
*	morfine intrathecaal 50-100 µg of wondinfiltratie, TAP-blok, QL-blok of ESP-blok met ropivacaïne 0,375% 40 ml, indien morfine intrathecaal niet mogelijk
*	morfinesulfaatablet 10 mg zo nodig tot ontslag

1-2 punten op basis van NRS. Het interval waarna er postoperatief additionele pijnmedicatie wordt gevraagd, wordt verlengd met gemiddeld 4,5 uur, zonder significante verlenging van motorblokkade.¹⁰ Toediening van dexamethason leidt niet tot een toename van wondinfecties.¹¹

Intrathecale morfine

Rationale

Bij spinale anesthesie dient de anesthesioloog intrathecale medicatie toe, middels een punctie door de dura mater. Dit biedt een uitgelezen kans om langwerkende pijnstilling toe te dienen dichtbij de plaats van werking: het centrale zenuwstelsel. De toediening van een lage dosis intrathecale opioïden veroorzaakt in het myelum selectieve suppressie van nociceptieve verwerking zonder aantasting van motoriek, sympathicustonus of proprioceptie. In de dorsale hoorn van het myelum vindt er langdurige inhibitie plaats van afferente nociceptieve stimuli. Een geschikt medicament voor langdurige intrathecale pijnstilling is morfine, gezien de lage vetoplosbaarheid waardoor de cellulaire opname vanuit de liquor cerebrospinalis naar het myelum wordt vertraagd en daarmee de werkingsduur wordt verlengd tot 24-36 uur (figuur 1). Een eenmalige lage dosis intrathecale morfine (50-100 µg)^{3,12,13} geeft een langdurig pijnstillend effect dat niet geëvenaard wordt door andere medicamenten zonder herhaalde of continue toediening. Ten opzichte van intrathecale morfine is er bij systemische toediening van opioïden een veel hogere dosis nodig, waarbij er activatie optreedt van multiële centrale en perifere receptoren. Dit leidt tot analgesie maar ook tot ongewenste bijwerkingen zoals vertraagde maagdarmpmotiliteit.

Afweging voor- en nadelen

Het toedienen van intrathecale morfine bij een sectio onder spinaalanesthesie is een krachtige aanbeveling uit drie internationale, *evidence based* richtlijnen.^{3,12,13} Uit diverse studies blijkt dat intrathecale morfine vergeleken met andere pijnstilling leidt tot lagere pijnscores, lagere cumulatieve doses opioïden, meer patiënten die geen additionele opioïden behoeven en grotere patiënttevredenheid.¹⁴ Uiteindelijk is de keus voor de toedieningsvorm van opioïden een afweging van de voor- en nadelen. We benadrukken dat profylactische toediening van medicatie die gepaard gaat met een hoge incidentie van bijwerkingen een kritische afweging noodzakelijk maakt. Bijwerkingen van intrathecale morfine zijn dosisafhankelijk, waarbij er boven 100 microgram sprake is van toename van bijwerkingen

zonder dat de analgetische werking toeneemt.¹⁴ Zoals bij alle toedieningsvormen van opioïden treedt er enige mate van misselijkheid en braken op bij ongeveer eenderde van de patiënten. Profylactische toediening van ondansetron en dexamethason wordt daarom aanbevolen.³ Enige mate van jeuk treedt op bij 50-80% van patiënten na toediening van intrathecale morfine. De jeuk wordt vaak beschreven als mild en behoeft dan geen behandeling. Indien er toch sprake is van ernstige jeuk, is de meest effectieve therapie nalbufine 2,5-5,0 mg i.v., waarbij alternatieven als nalaxon, ondansetron en propofol minder effectief zijn.¹⁵ De incidentie van klinisch relevante respiratoire depressie na conventionele dosis intrathecale morfine is zeer laag, 1,08-1,63 per 10.000 patiënten. Er zijn aanwijzingen dat de parenterale (intraveneuze of intramusculaire) toediening van morfine een vele malen sterker dempend effect heeft op de ademhaling dan intrathecale toediening.¹⁶ Aanvullende monitoring van sedatie en respiratie zou dus beperkt kunnen blijven tot patiënten met een sterk verhoogd risico op respiratoire depressie na opiaten en patiënten die een hogere dosis intrathecale morfine hebben gekregen. De aanbevolen dosis van intrathecale morfine 50-100 microgram lijkt adequaat om de kans op ernstige bijwerkingen of complicaties te minimaliseren, maar waakzaamheid blijft geboden. Enige terughoudendheid is gepast bij de toediening van (aanvullende) opiaten en dit moet daarom beperkt blijven tot patiënten met matige tot ernstige pijn. Studies naar neonatale bijwerkingen zoals afwijkende Apgar-scores of navelstreng bloedgasen tonen geen nadelige effecten aan van intrathecale morfine.¹⁴

Wondinfiltratie

Rationale

Regionale pijnstilling heeft doorgaans een gunstiger bijwerkingsprofiel dan de systemische toediening van analgetica. Analgesie na sectio is nodig voor verschillende anatomische structuren, namelijk de buikwand, het peritoneum ter hoogte van de incisie en de uterus. Wondinfiltratie en ook regionale technieken zoals een transverse abdominis plane (TAP)-blok bieden extra analgesie van de buikwand, maar niet van de overige structuren.

Regionale pijnstilling geeft betere pijnstilling en minder opiatconsumptie ten opzichte van enkel paracetamol en NSAID's.¹⁷ De gunstige effecten zijn echter beperkt tot de situatie zonder intrathecale morfine.³ Wondinfiltratie met lokaal anestheticum kan postoperatief eenmalig of continue toegediend worden. Zowel eenmalige als continue wondin-

filtratie verminderen de opiaatconsumptie met ongeveer 10 mg OME en geven een kleine verbetering van pijnscores.¹⁸ Uit praktisch oogpunt zou eenmalige wondinfiltratie de voorkeur kunnen hebben. Voor lokale of regionale blokkades wordt gebruik van een langwerkend lokaal anestheticum als (levo)bupivacaïne of ropivacaïne aanbevolen. Bij alle technieken is een volume van minimaal 40 ml noodzakelijk van bijvoorbeeld ropivacaïne 3,75 mg/ml of (levo)bupivacaïne 2,5 mg/ml.

Regionale anesthesietechnieken die geschikt zouden zijn voor een sectio zijn het TAP-blok, het quadratus lumborum (QL)-blok, en het erector spinae plane (ESP)-blok.^{3,4,19} Deze zouden na een sectio echogeleid door de anesthesioloog kunnen worden toegepast. Het TAP-blok en een variant van het QL-blok hebben als voordeel dat deze in rugligging geprikt kunnen worden, terwijl de patiënte voor een ESP-blok op haar zij zou moeten liggen. De verschillen tussen de technieken zijn klein en in de literatuur bestaat grote heterogeniteit.²⁰ Ze geven allemaal een beter pijnstillend effect dan placebo en hebben waarschijnlijk geen aanvullende waarde bij gebruik van intrathecale morfine.¹⁷ Eenmalige wondinfiltratie geeft een pijnreductie van 0,5/10 in de eerste 24 uur en een opiaatreductie van 8 mg morfine-equivalenten.¹⁹ De aangetoonde verschillen lijken te klein om een TAP-blok boven wondinfiltratie te adviseren.^{3,19,20}

Afweging van voor- en nadelen

Het gunstige bijwerkingsprofiel kan een reden zijn om te kiezen voor een van de lokale of regionale blokkades. De kans op systemische toxiciteit van lokaalanesthetica kan geminimaliseerd worden door intravasculaire injectie te voorkomen en de dosering te beperken tot onder de maximaal aanbevolen dosering. Wel is er expertise en tijd nodig om na sectio caesarea lokale of regionale verdoving toe te passen. Continue postoperatieve wondinfiltratie behoeft wondcatheters, een infusiepomp en zorgpersoneel dat hierin geschoold is. Van alle regionale technieken is eenmalige wondinfiltratie het eenvoudigst uitvoerbaar. Afhankelijk

van de beschikbare expertise kan gekozen worden voor wondinfiltratie of regionale anesthesie van de buikwand bij patiënten waarbij geen intrathecale morfine is toegediend. Helaas lijkt de opiaatreductie die bewerkstelligd wordt met wondinfiltratie niet voldoende om opiaatgerelateerde bijwerkingen zoals misselijkheid en jeuk te doen verminderen.^{18,21}

Implementatie

Intrathecale morfine

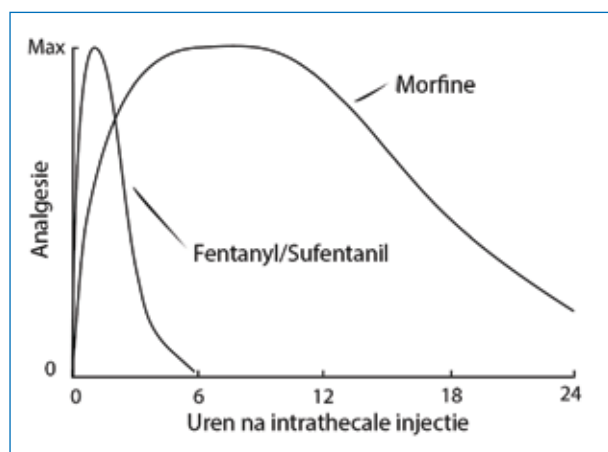
Zoals met elke beleidsverandering, valt of staat het succes van de implementatie bij het verkrijgen van draagvlak, het motiveren van collega's en het betrekken van diverse beroepsgroepen. Veel onderdelen van de keten zijn hierbij betrokken: denk aan anesthesiologen, gynaecologen, apotheken, logistiek, anesthesiemedewerkers, neonatologen (in het kader van borstvoeding), verpleegkundigen en medewerkers van de acutepijnservice.

Bij voorkeur wordt voor de toediening gekozen voor een preparaat dat zonder veel extra stappen te gebruiken is. In Nederland zijn via diverse leveranciers ampullen verkrijgbaar van morfine 100 microgram/ml 1 ml, geschikt voor intrathecale toediening, dat wil zeggen, zonder conserveringsmiddelen. Hiermee is de toediening eenvoudig en zijn er weinig extra stappen nodig. Sterkere concentraties van morfine zijn op de operatiekamer al beschikbaar, maar dienen verdund te worden, wat kan leiden tot onnauwkeurigheid. Het verdunnen van hyperbare bupivacaïne met 1 ml morfine 100 µg/ml leidt niet tot klinisch relevante effecten op de dermatomale spreiding of inwerkingstijd.²² Ook de bariciteit van hyperbare bupivacaïne wordt er niet ongunstig door beïnvloed.²²

Toediening van paracetamol en een NSAID op vaste tijden blijft van groot belang na de introductie van intrathecale morfine. Voor een groot aantal patiënten zal dit afdoende zijn, maar er zullen patiënten blijven die extra pijnstilling nodig hebben. Als kortwerkende escape medicatie kan gekozen worden voor tramadol 50 mg, morfine 10 mg (niet-retard formulering) of oxynorm 5 mg. Over tramadol is het meeste bekend ten aanzien van veiligheid bij borstvoeding, deze wordt bestempeld als 'waarschijnlijk veilig'. Ook ten aanzien van morfine zijn data beschikbaar over veiligheid. Het Lareb geeft aan dat de kans op nadelige effecten in de eerste dagen na de bevalling waarschijnlijk klein is vanwege de geringe hoeveelheid moedermelk die de baby drinkt. Hoewel tramadol het gunstigste profiel heeft bij borstvoeding, is het slechts een zwak opiaat met een hoge prevalentie van misselijkheid. Morfinetabletten en oxynorm worden internationaal veel gebruikt in postoperatieve periode na sectio zonder nadelige neonatale effecten bij borstvoeding, hoewel alertheid bij de neonaat natuurlijk wel geboden is.²³

Een intraveneuze PCA-morfine of continue epidurale pijnstilling zou in het kader van *Enhanced Recovery After Caesarean* beperkt moeten worden tot bijzondere situaties. Daarbij kan worden gedacht aan patiënten na mediane incisie of patiënten die opiaattolerant zijn. Voor het geval van hinderlijke bijwerkingen dient er op de verpleegafde-

Figuur 1. Werkingsduur intrathecale morfine



Vertaalde reproductie met toestemming van oorspronkelijke auteurs, naar Rathmell JP, et al. Anesth Analg 2005.

ling een mogelijkheid te zijn ondansetron (bij misselijkheid en braken) of nalbufine (bij jeuk) toe te dienen.

Wondinfiltratie

Bij wondinfiltratie is het van belang goed vast te stellen wat er geïnfilteerd dient te worden. Wondinfiltratie beperkt zich idealiter niet tot enkel de (sub)cutis. Ook de fascieranden en de fascia lateraal van de knopen kunnen meegenomen worden, om zo de innervatie van de buikwand te kunnen dekken. Ook kan gedacht worden aan infiltratie van wond en fascia, aangevuld met een ilioinguinaal blok door de operateur.

Conclusie

De recente publicatie van Europese richtlijnen biedt een kans aan vakgroepen door heel Nederland om over te stappen op het beste *evidence based* pijnbeleid bij sectio's. Multimodale pijnstilling met paracetamol, NSAID en intrathecale morfine is de basis, waarbij orale escapes uitkomst bieden voor patiënten met meer pijn (tabel 1). Indien intrathecale morfine niet gegeven kan worden, denk aan een sectio onder algehele anesthesie, is wondinfiltratie of een TAP-blok een goed alternatief. Wij pleiten voor een Nederlandse richtlijn om pijnstilling na sectio verder te stroomlijnen en daarmee de kwaliteit nationaal te waarborgen. We zullen ons verder inzetten voor een nationaal consortium om patiëntgerichte zorg en onderzoek binnen de obstetrische anesthesiologie te optimaliseren.

Referenties

- Lewald H, Girard T. Analgesia after cesarean section - what is new? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023;36:288-92.
- Oladapo OT, Tunçalp Ö, Bonet M, Lawrie TA, Portela A, Downe S, et al. WHO model of intrapartum care for a positive childbirth experience: transforming care of women and babies for improved health and wellbeing. *BJOG.* 2018;125:918-22.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, PROSPECT Working Group* of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76:665-80.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update. *Anaesthesia.* 2023;
- Webinar Samenwerkingsverband Obstetrie Anesthesie (SOBAN), Postoperatieve Pijnstilling. In [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://tinyurl.com/webinarpijnstilling> wachtwoord M69DUHMG
- Altenau B, Crisp CC, Devaiah CG, Lambers DS. Randomized controlled trial of intravenous acetaminophen for postcesarean delivery pain control. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:362.e1-362.e6.
- Mahajan L, Mittal V, Gupta R, Chhabra H, Vidhan J, Kaur A. Study to Compare the Effect of Oral, Rectal, and Intravenous Infusion of Paracetamol for Postoperative Analgesia in Women Undergoing Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. *Anesth Essays Res.* 2017;11:594-8.
- Towers C V, Shelton S, van Nes J, Gregory E, Liske E, Smalley A, et al. Preoperative cesarean delivery intravenous acetaminophen treatment for postoperative pain control: a randomized double-blinded placebo control trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:353.e1-353.e4.
- Zeng AM, Nami NF, Wu CL, Murphy JD. The Analgesic Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (NSAIDs) in Patients Undergoing Cesarean Deliveries: A Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41:763-72.
- Shalu PS, Ghodki PS. To Study the Efficacy of Intravenous Dexamethasone in Prolonging the Duration of Spinal Anesthesia in Elective Cesarean Section. *Anesth Essays Res.* 2017;11:321-5.
- Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, Cheng AC, Bach LA, O'Loughlin E, et al. Dexamethasone and Surgical-Site Infection. *N Engl J Med.* 2021;384:1731-41.
- Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg.* 2021;132:1362-77.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline: Cesarean birth. 2021.
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2016;123:154-64.
- Jannuzzi RG. Nalbuphine for Treatment of Opioid-induced Pruritus: A Systematic Review of Literature. *Clin J Pain.* 2016;32:87-93.
- Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg.* 1988;67:137-43.
- El-Boghdady K, Desai N, Halpern S, Blake L, Odor PM, Bampoe S, et al. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76:393-403.
- Adesope O, Ituk U, Habib AS. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:731-42.
- Singh NP, Monks D, Makkar JK, Palanisamy A, Sultan P, Singh PM. Efficacy of regional blocks or local anaesthetic infiltration for analgesia after caesarean delivery: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2022;77:463-74.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update and reply. *Anaesthesia.* 2023;78:1176-7.
- Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD006954.
- Hocking G, Wildsmith JAW. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth.* 2004;93:568-78.
- Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Comments in response to the ACOG/SMFM Practice Advisory on Codeine and Tramadol for Breastfeeding Women [Internet]. 2017 Jul [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://soap.memberclicks.net/assets/docs/soap-response-acog-smfm-advisory.pdf>

Samenvatting

Een sectio caesarea gaat gepaard met matig tot ernstige postoperatieve pijn. Dit belemmert het herstel en staat mogelijk een goede hechting met de pasgeborene in de weg. Ondanks internationale richtlijnen over postoperatieve pijnstilling na sectio, is er in Nederland sprake van grote praktijkvariatie. Wij beschrijven een evidence based aanpak bestaande uit paracetamol, NSAID's en intrathecale morfine. Aanvullende regionale technieken zoals wondinfiltratie of TAP-blokkade zouden beperkt moeten worden tot situaties waar intrathecale morfine niet kan worden toegediend. Voor kraamvrouwen die meer pijnstilling nodig hebben in de eerste 24-48 uur, zijn orale morfine tabletten een geschikte en veilige optie. Wij pleiten voor meer harmonisatie in postoperatieve zorg na sectio caesarea om zo optimale zorg door heel Nederland te waarborgen.

Trefwoorden

sectio caesarea, pijnstilling, postpartum herstel

Summary

A cesarean delivery is associated with moderate to severe postoperative pain, which may impair the mother's ability to bond with their newborn. Despite international

guidelines regarding postoperative pain management after cesarean delivery, hospitals across The Netherlands employ a wide variety of analgesic regimens. We aim to describe an evidence based approach consisting of scheduled acetaminophen, NSAIDs and intrathecal morphine. Additional regional techniques such as wound infiltration or TAP blocks should be limited to the setting where intrathecal morphine could not be administered. For those that need more analgesia in the first 24-48 hours, oral morphine tablets are a safe and effective option. Postoperative care after cesarean delivery in The Netherlands should be harmonized to ensure access to optimal care across the country.

Keywords

cesarean delivery, analgesia, postoperative period, recovery

Contact

O.F.C. van den Bosch, o.f.c.vandenbosch@umcutrecht.nl

Belangenverstrengeling

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

Endometriose en zwanger: dat maakt het er niet per se makkelijker op

dr. F.A.R. Jansen *destijds aios-gynaecologie, LUMC, Leiden; thans gynaecoloog, Nederlandse Endometriose Kliniek, Delft/Voorburg*

drs. G.P. Frank *gynaecoloog, Bravis ziekenhuis, Bergen op Zoom*

drs. M. Smeets *gynaecoloog, Nederlandse Endometriose Kliniek, Delft/Voorburg*

dr. K.E. Boers *gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag*

In de zwangerschap kan diepe endometriose leiden tot complicaties. Een aantal daarvan is dramatisch en acuut. Het is daarom van groot belang de endometriosesituatie goed in kaart te brengen, en de potentiële risico's voor ogen te hebben. Onderstaande casus en literatuurbeschrijving demonstreert dat iedereen opeens geconfronteerd kan worden met acute endometriosecomplicaties in de zwangerschap.

Introductie

Endometriose wordt in toenemende mate herkend en erkend, mede door aandacht in de landelijke media, inspanningen tot centralisatie van zorg (NVOG), en politieke en academische aandacht. Dat endometriose ook een grote impact kan hebben op de (doorgaande) zwangerschap is minder bekend.

Om bewustwording te creëren, wordt hieronder het scala aan zwangerschapscomplicaties besproken. Een beruchte complicatie is de SHiP (*spontaneous haematoperitoneum in pregnancy*). Maar, daarnaast zijn er nog diverse andere complicaties beschreven van endometriose tijdens de zwangerschap. In 2021 is in het Haaglanden Medisch Centrum (HMC+) daarom een nieuw pre-/periconceptioneel zorgpad (advies) gestart voor vrouwen met diepe endometriose (DE) en/of adenomyose.

Casusbeschrijving

Een 30-jarige nulligravida van buiten onze regio meldde zich voor een *second opinion* in verband met lang bestaande klachten van invalideren bij primaire dysmenorroe en dysurie (VAS 8), ondanks Mirena. Bij een eerdere diagnostische laparoscopie elders waren adhesies in het kleine bekken gezien. Bij lichamelijk en aanvullend onderzoek (transvaginale echo, MRI) waren de bevindingen als volgt: naar links gedeveerde immobiele uterus, met kenmerken van diffuse adenomyosis. Tekenen van een DE-nodus tussen uterus en blaas van >2 cm, retractie/medialisatie van het linker ovarium, hydrosalpinx rechts en retractie van de dunne darmlissen naar het rechter ovarium. Patiënte werd uitgebreid gecounseld en koos voor een laparoscopische endometriose sanering. Daarbij werd de DE-nodus in het voorste compartiment geëxideerd, waarbij de blaaswand geopend werd. Tevens werd een peritoneumstripping verricht. Voorts werd een niet eerder gediagnosticeerde rectumnodus van 1cm geconstateerd, die na counseling in een tweede laparoscopische sanering verwijderd werd (*shaving* rectum). Via een IVF-traject werd patiënte zwanger, 30 maanden

na de tweede sanering. Patiënte kwam onder controle in de eerste lijn, wat in regionaal VSV-overleg zo was besloten. Op eigen dringend verzoek werd zij vanaf het tweede trimester alsnog verder gecontroleerd in een derdelijnscentrum. Bij 34 weken bleek er sprake van anhydramnion bij spontaan gebroken vliezen. Zij werd opgenomen voor foetale longrijping en observatie. Bij 37 weken werd zij ingeleid met misoprostol en oxytocine. Bij volledige ontsluiting (in *daytime*) bleek sprake van een kruinligging en foetale nood. Besloten werd tot een proefvacuümextractie, die niet slaagde. Daarom werd een spoedsectio verricht, die moeizaam verliep in verband met de fors verstoorde anatomie: een getordeerde uterus en een adhesieve blaas. Een hoge, dwarse, uteriene incisie werd gemaakt, maar daarbij ontstond onvoldoende ruimte om de neonaat te ontwikkelen. Een tweede gynaecoloog werd ingeroepen, en gekozen werd voor verslapping (nitroglycerine 100 µg iv) en een J-incisie uterinen. Er was sprake van neonatale asfyxie met Apgar-score 4/8/9 en pHa 6,93 (BE-15)/pHv 6,97 (BE-15). De sluitingsprocedure werd gecompliceerd door een diffuus, oozend wondbed en laterale letsels, waarvoor multiplexe hemostatische hechtingen, resulterend in 1500 cc fluxus. Met ondersteuning op de NICU knapte de neonaat (GG 2700 gram) op en werd na 1,5 week ontslagen.

Bespreking

Endometriose komt voor bij naar schatting 400.000 tot 500.000 vrouwen in Nederland, waarvan 10-15% diepe endometriose (DE) heeft. In verband met toenemende (h) erkenning is het aantal vrouwen met bekende (en evt. geseeneerde) diepe endometriose de laatste jaren toegenomen. Gynaecologen zullen steeds vaker geconfronteerd worden met zwangerschappen in deze patiëntenpopulatie. DE kan voorkomen in diverse organen; het meest bekend (en waarvoor het meest gepubliceerd) is noduli in het achterste compartiment. Ongeveer 5-12% van de vrouwen met DE heeft noduli in de darmwand, en van die darmnoduli zit 90% in het rectosigmoid. Tevens komen DE-noduli voor op sacro-uteriene ligamenten, het rectovaginale septum, de vagina- en bekkenwand, (urologisch) in de blaas, ureter, zelfs nieren, appendix, dunne darm en extrapelvien (de buikwand, navel, lies, diafragma, en long). Bovenstaande casus beschrijft drie complicaties in de zwangerschap die het gevolg kunnen zijn van adenomyose en/of DE-noduli: PPRM, lastige sectio, fluxus. Men kwam voor een onverwachtse chirurgische uitdaging te staan bij veranderde anatomie. Zwangeren met 'slechts' endometriose

worden in onze ervaring niet routinematig getypeerd als *hoog risico*, zo blijkt ook uit deze casus. In de VIL van 2003 staat endometriose niet vermeld. Op basis van onderstaande literatuur zijn wij van mening dat bij DE en/of diffuse adenomyose een C-indicatie (advies om de zorg aan de gynaecoloog over te dragen) gerechtvaardigd is.

Zwangerschap en endometriose algemeen

Er is conflicterende literatuur over het zwangerschapsbeloop bij endometriose. Een deel van de studies rapporteert pijnreductie; maar meerdere studies rapporteren ook verergering van endometriose-geassocieerde pijn in de zwangerschap, met soms hoge pijnstillingsbehoefte.¹ Vrouwen worden frequenter opgenomen vanwege onder andere onverklaard vaginaal bloedverlies en/of pijn. De resultaten variëren betreffende mogelijk verhoogde kans op onder andere partus prematurus, groeirestrictie, placenta previa, diabetes gravidarum en hypertensieve aandoeningen.^{2,3} Helaas wordt in deze studies vaak onvoldoende onderscheid gemaakt tussen de oppervlakkige vorm van endometriose en de diepe vorm. De ESHRE heeft een kennislacune gedefinieerd en een vrij algemeen standpunt ingenomen: artsen dienen zich bewust te zijn van mogelijke endometriose-geassocieerde complicaties in de zwangerschap, maar ernstige complicaties zijn zeldzaam en de kwaliteit van bewijzende literatuur is laag tot *moderate*. Vooralsnog adviseert de ESHRE géén aanpassingen in standaard antenatale zorg op basis van de aanwezigheid van endometriose. Een nadere onderverdeling in oppervlakkige of diepe endometriose wordt door de ESHRE echter niet gemaakt.

Acute complicaties

Acute levensbedreigende complicaties worden beschreven in enkele *case reports*, waarbij een hoog risico op maternale en foetale/neonatale mortaliteit wordt beschreven: spontane darmperforatie, uterus ruptuur (m.n. posterieure zijde), uroperitoneum/blaasruptuur en SHiP.^{2,4} Waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage, omdat eventueel onderliggende endometriose niet altijd herkend wordt. Decidualisatie en/of chronische inflammatie van het endometrioseweefsel ligt waarschijnlijk ten grondslag aan verweking; uterine groei geeft rek op adhesies en zo kunnen spontane laceraties ontstaan. De behandeling is veelal chirurgisch – hoewel ook conservatieve behandeling bij SHiP wordt beschreven⁴ – en wordt individueel bepaald aan de hand van casusspecifieke factoren. Bij enige twijfel over de etiologie dient, ter diagnostiek, peroperatief het afnemen van een biopsie overwogen te worden. In het geval van SHiP is er een hoog risico (8,5% (5/59 casus)) op herhaling beschreven, in dezelfde zwangerschap en/of postpartum.⁴

Zwangerschap en endometriomen

Vaak wordt – intuïtief – gesuggereerd dat endometriose 'rustig' is in de zwangerschap. In de literatuur wordt echter in 5-20% van de gevallen alsnog groei van endometriosecysten beschreven.^{2,5,6} Dusdanige groei kan leiden tot chirurgische interventie bij pijn en/of massawerking. Decidualisatie van endometriose kan tevens een morfologisch beeld geven

dat lastig te interpreteren is en, soms ten onrechte, aangezien wordt voor een maligniteit.⁵ Er wordt in *case reports* slechts zelden melding gemaakt van acute complicaties zoals spontane cysterrupturen of infectie van endometriomen. Bij zwangeren met bekende endometriomen kan overwogen worden om echografische follow up te verrichten, maar er is geen bewijs dat deze follow up de uitkomst verbetert. Wel dient men ervan bewust te zijn dat in meer dan de helft van de gevallen van ovariële endometriose er sprake is van coïncidente diepe endometriose.

Zwangerschap en diepe endometriose: colorectaal

Uit diverse cohortstudies onder vrouwen met colorectale DE blijkt dat er een duidelijk verhoogd risico bestaat op zwangerschapscomplicaties, in vergelijking met de 'gezonde' controlegroep.^{7,8} De gevonden literatuur is over een aantal zaken eensgezind: er is een verhoogde incidentie van partus prematurus (15-32%, OR>1,5), placenta previa (7-18%, OR>3), en een verhoogd sectiopercentage (46-68%, OR>1,5). Over de associatie met placenta-insufficiëntie is de literatuur minder eenduidig, maar meerdere auteurs rapporteren mild tot matig verhoogde odds qua PIH/PE (OR 1,2) en FGR (OR 1,3).³ Het sterk verhoogd sectiopercentage kan deels verklaard worden door het frequenter voorkomen van placenta previa, en mogelijk is er ook vaker sprake van malpresentatie/niet vorderende baring.³ Niet alle auteurs rapporteren echter de precieze indicatie en waarschijnlijk wordt een deel ook electief verricht (uit angst voor complicaties als fisteling of om een eventuele acute setting te vermijden).

Sectio's bij colorectale DE zijn vaak lastig: perioperatieve complicaties zoals fluxus, blaas- of darmletsel en relaparotomie komen voor bij 39-53%, en ook is de extractie van het kind vaker problematisch (7-22%). Maar: ook een vaginale baring verloopt vaker gecompliceerd bij vrouwen met colorectale DE (14-21%; meest gerapporteerd: fluxus en retentio placentae).⁸

Het saneren van colorectale endometriose (incl. darmchirurgie) lijkt deze obstetrische complicaties niet te kunnen voorkomen, maar maakt de kans op complicaties ook niet groter, zo blijkt uit vergelijkende studies onder vrouwen met DE, mét en zonder chirurgische sanering.⁹⁻¹¹ De gevonden literatuur rapporteert gelukkig ook geen verhoogde kans op eventuele darmnaadcomplicaties of lekkages gedurende de zwangerschap. Bij een *ultra-low anterior* resectie (<2cm van anus) wordt beredeneerd (expertopinie) dat een vaginale baring kan leiden tot toename van darmklachten (innervatieschade/reservoirfunctie). In dergelijke gevallen wordt door de (colorectaal) chirurg vaak een primaire sectio geadviseerd.

Op basis van bovenstaande getallen pleiten diverse auteurs voor het begeleiden van zwangerschappen bij vrouwen met (gesaneerde) colorectale DE in gespecialiseerde centra. Op z'n minst is begeleiding in de tweede lijn zinvol, met seriële groeiecho's en *awareness* voor eventuele complicaties. Over mogelijk preventieve maatregelen zoals toediening van lage doses acetylsalicylzuur of progesteron werd geen literatuur gevonden.

De modus partus bij voorkeur is vaginaal. Zorg omtrent het ontstaan van rectovaginale fisteling of complexe vaginale



Figuur 1. Echografisch beeld (transvaginaal, sagittaal) van endometriose-nodus tussen uterus en blaas

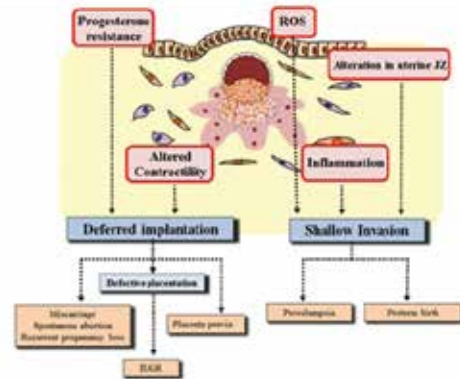
laceraties daarbij, als gevolg van potentieel fibrotisch weefsel, lijkt niet reëel: in de literatuur is geen casuïstiek te vinden betreffende deze twee specifieke zaken. Een primaire sectio is dus niet altijd op zijn plaats. Het hogere procedure-gerelateerde risico bij een eventuele sectio kan tot een dilemma leiden: enerzijds wordt de sectio zoveel mogelijk voorkomen, conform 'normaal' obstetrisch beleid; anderzijds wordt een sectio bij voorkeur niet gedaan in een 'code rood' spoedsituatie, waarbij eventuele chirurgische *delay* bij adhesies potentieel een desastreus effect op de neonat kan hebben.

Zwangerschap en diepe endometriose: blaas/urinewegen

Wij vonden slechts één retrospectief cohort in een tertiair centrum met DE-expertise, met beschrijving van 16 doorgaande zwangerschappen van primigravida bij wie urologische DE gesaneerd was.¹² Er traden veel antepartumcomplicaties op: driemaal antenatale fluxus door abruptio placentae of placenta praevia, driemaal hypertensieve aandoeningen, driemaal partus prematurus en eenmaal symptomatische hydronefrose. Slechts vier vrouwen bevielen vaginaal. De rest (n=12) beviel per sectio (indicaties onbekend, 9 per spoedsectio), welke bij 10 vrouwen (83%) gecompliceerd verliep met ernstige adhesies (n=6), moeizame ontwikkeling neonat (n=4), (ook) een blaaslaesie (n=2), en een gemiddeld bloedverlies van 2400 ml (± 2050 ml). Dit cohort - met wellicht selectiebias en derhalve beperkte generaliseerbaarheid - markeert het hoge risico van de zwangerschap bij DE in de tractus urogenitalis. Er werd geen literatuur gevonden waaruit patiënten met urologische DE die nog niet geopereerd waren, geselecteerd konden worden. Wij pleiten voor een geïndividualiseerd zwangerschapsadvies vanuit een expertisecentrum.

Zwangerschap en adenomyose

Adenomyose is een aparte entiteit, maar heeft een grote co-incidentie met endometriose. De diagnosestelling van adenomyose is lastig en er is pas sinds kort consensus over de precieze definitie en echocriteria (MUSA). De prevalentie varieert van 5% tot een indrukwekkende 70%, afhankelijk van de definitie.¹⁶ Bij vrouwen die IVF ondergaan lijkt diffuse adenomyose voor te komen bij 21-34%. Wij pleiten voor meer *awareness* onder gynaecologen voor deze aandoening, vanwege de grote impact, ook op de doorgaande zwanger-



Figuur 2. Mogelijke verklaringen voor endometriose-gerelateerde zwangerschapscomplicaties, gebaseerd op het model van Cha et al. (2012): late verstoringen op basis van vroegtijdige effecten. IUGR intra-uteriene groeirestrictie, JZ junctional zone, ROS reactive oxygen species

schap.^{13,14} Uit een recente systematische review blijkt dat adenomyose geassocieerd is met verhoogd risico op PPRM (OR 5,5) en vroeggeboorte (OR 2,7), pre-eclampsie (OR 4,3), sectio (OR 2,5), laag geboortegewicht (OR 3,4), fluxus (OR 2,9) en placenta previa (OR 4,9)¹⁵ ook na correctie voor leeftijd en wijze van conceptie. Deze resultaten worden grotendeels onderschreven door een grote Nederlandse populatiestudie. Hierbij werden bij 7925 vrouwen met histologisch bewezen adenomyose de zwangerschapsuitkomsten uit Perined gedestilleerd.¹⁷

Resultaten suggereren - voorzichtig - dat een strengere zwangerschapscontrole voordelen biedt om negatieve zwangerschapsuitkomsten te voorkomen. Onduidelijk is echter hoe het type of de ernst van adenomyose meespeelt in de obstetrische risico's, en welke mate van follow-up tot een betere uitkomst kan leiden. Pragmatisch wordt in ons centrum bij uitgesproken of diffuse adenomyosis geadviseerd om in de tweede lijn onder controle te gaan met verichten van groeiecho's. Over de eventuele rol van acetylsalicylzuur of progesteron ter preventie van obstetrische complicaties bij adenomyose is geen literatuur bekend.

Conclusie

Dat endometriose en adenomyose impact hebben op de kwaliteit van leven en de fertiliteit is algemeen bekend. Dat het ook een impact heeft op de doorgaande zwangerschap is minder bekend. Van oudsher werd zwangerschap gezien als een 'gunstige beïnvloeding' van endometriose, dit blijkt echter niet altijd zo te zijn. Inmiddels weten we dat deze zwangerschappen een verhoogd risico op ongunstige uitkomst kunnen hebben, waarvoor gepast preconceptioneel advies en zwangerschapsbegeleiding nodig is. In het HMC-expertisecentrum Endometriose worden derhalve patiënten met diepe endometriose en/of evidente-ernstige adenomyose en een actuele kinderwens uitgenodigd door een perinatoloog, met extra expertise op gebied van endometriose in de zwangerschap, voor een adviesgesprek. Deze arts ontwerpt een passend zwangerschapsplan qua follow-up, eventuele extra controles en aandachtspunten. Het is aan de verlener van obstetrische zorg om zich te vergewissen van de precieze

aard en lokalisatie van de endometriose, alsmede de pelviene anatomie, aan de hand van beschikbare beeldvorming en/of operatieverslagen. In acute situaties kan dit kostbare tijd schelen.

Referenties

1. Leeners B, Damaso F, Ochsenbein-Kolble N, et al. The effect of pregnancy on endometriosis-facts or fiction? *Hum Reprod Update* 2018;24(3):290-99. doi: 10.1093/humupd/dmy004
2. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update* 2016;22(1):70-103. doi: 10.1093/humupd/dmv045
3. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33(10):1854-65. doi: 10.1093/humrep/dey269
4. Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, et al. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis - A systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;219:57-65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.012
5. Bailleux M, Bernard JP, Benachi A, et al. Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:100-04. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.037
6. Takami M, Kajiyama R, Miyagi E, et al. Characteristics of ovarian endometrioma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47(9):3250-56. doi: 10.1111/jog.14862
7. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106(5):1129-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024
8. Thomin A, Belghiti J, David C, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. *BJOG* 2018;125(6):711-18. doi: 10.1111/1471-0528.14221
9. Nirgianakis K, Gasparri ML, Radan AP, et al. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril* 2018;110(3):459-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.036
10. Tuominen A, Saavalainen L, Tiitinen A, et al. Pregnancy and delivery outcomes in women with rectovaginal endometriosis treated either conservatively or operatively. *Fertil Steril* 2021;115(2):406-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.051
11. Allerstorfer C, Oppelt P, Enzelsberger SH, et al. Delivery after Operation for Deeply Infiltrating Endometriosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:8271452. doi: 10.1155/2016/8271452
12. Saavalainen L, Heikinheimo O, Tiitinen A, et al. Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract-surgical treatment and fertility outcomes in 2004-2013. *Gynecol Surg* 2016;13(4):435-44. doi: 10.1007/s10397-016-0958-0
13. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012
14. Razavi M, Maleki-Hajiagha A, Sepidarkish M, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(2):149-57. doi: 10.1002/ijgo.12799
15. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021;42(1):185-206. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.023
16. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020; 38(2-03): 89-107. doi: 10.1055/s-0040-1718920
17. Rees CO, Vliet H van, Siebers A et al. The ADENO study: ADenomyosis and its Effect on Neonatal and Obstetric outcomes: a retrospective population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jul;229(1):49.e1-49.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2022.12.013

Samenvatting

Endometriose kan een grote impact hebben op de zwangerschap. Een gerichte aanbeveling vanuit de NVOG, ESHRE of ACOG hierover ontbreekt. In de literatuur is consensus over een aantal associaties: adenomyose en diepe endometriose van de darm of blaas geven een verhoogd risico op partus prematurus, placenta previa, fluxus en hypertensieve complicaties. Tevens is er een sterk verhoogd sectiopercentage, waarbij een verhoogd operatierisico bestaat: men moet beducht zijn op adhesies met als gevolg potentieel iatrogene letsels aan darm/blaas, fluxus en een moeizamere ontwikkeling van de neonaat. Het ondergaan hebben van een operatieve sanering lijkt deze risico's niet te verbeteren maar ook niet te verslechteren. Het is voor de obstetricus van groot belang om de pelviene endometriosesituatie goed in kaart en de potentiële risico's voor ogen te hebben. In acute situaties kan dit kostbare tijd schelen.

Trefwoorden

endometriose (diep), zwangerschap, preconceptioneel advies, peripartumcomplicaties

Summary

Endometriosis can have a major impact on pregnancy. There are no specific recommendations from the NVOG, ESHRE or ACOG in this regard. There is consensus in the literature about a number of associations: adenomyosis

and deep endometriosis in the bowel or bladder propose an increased risk for prematurity, placenta previa, hemorrhage and hypertensive complications. The percentage of caesarean sections is also increased, and is associated with an increased surgical risk: one should be wary of adhesions, resulting in potentially iatrogenic injuries to the bowel/bladder, hemorrhage and a difficult manipulation of the neonate. Having undergone surgical procedures does not seem to improve or worsen these risks. It is very important for the obstetrician to have a clear overview of the pelvic endometriosis situation, and to be aware of the potential risks. In acute situations, this can save valuable time.

Keywords

endometriosis (deep), pregnancy, preconceptional advice, peripartum complications

Contact

dr. K.E. Boers, kim.boers@haaglandenmc.nl

Belangenverstrengeling

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

Toestemming voor publicatie

Patiënte heeft toestemming gegeven voor publicatie.

Casus: Ofloxacin, (her)ken de bijwerkingen!

drs. S. Algra *anios gynaecologie en verloskunde*

dr. H. van Meir *gynaecoloog*

beiden *Tergooi MC, Hilversum*

Tijdig de symptomen herkennen van een tendinitis als mogelijke bijwerking van ofloxacin is van belang om verdere complicaties te voorkomen. Wij beschrijven de casus van een 45-jarige patiënte met verdenking op een pelvis inflammatory disease waarvoor ze antibiotisch behandeld werd. De patiënte is een fanatieke hardloper, maar sinds de behandeling met ofloxacin is hardlopen nauwelijks mogelijk.

Ziektegeschiedenis

Spoedeisende hulp (SEH)

Een 45-jarige patiënte presenteerde zich op de SEH vanwege sinds twee dagen bestaande buikpijn. Er werd een matig pijnlijke patiënte gezien zonder koorts, zonder braken en/of misselijkheid, geen bijzonderheden bij mictie en ontlasting. Bloedonderzoek toonde een CRP van 80 mg/l en leukocyten van $10 \times 10^9/l$. Een appendicitis werd middels een CT-scan uitgesloten. Onder verdenking pelvic inflammatory disease (PID) werd de gynaecologie in consult gevraagd.

Gynaecologie

Behoudens buikpijn had de patiënte geen gynaecologische klachten en geen wisselende seksuele contacten. Gynaecologisch onderzoek toonde geen afwijkingen. Een vaginakweek werd afgenomen. De transvaginale echo was zonder afwijkingen. Gezien de buikpijn met verhoogd CRP werd besloten, in afwachting van de vaginakweek, te starten met antibiotische behandeling onder verdenking PID. Orale antibiotica werden volgens protocol voorgeschreven, ofloxacin 2 dd 400 mg en metronidazol 2 dd 500 mg.

Vervolg

Na drie dagen bleek de vaginakweek positief voor chlamydia. De buikpijnklachten waren sinds het starten van de antibiotica weliswaar afgenomen. Drie dagen later belde de patiënte vanwege trillende benen en misselijkheid. Er werd geen directe relatie gezien met de antibiotica en geadviseerd de antibioticakuur van veertien dagen af te maken. Een week na start van de antibiotische behandeling kreeg de patiënte, fanatiek hardloper, forse pijnklachten aan beide achillespeesen. Hardlopen was onmogelijk. Ze bezocht met deze klacht een sportarts en internist, waarbij werd geconcludeerd dat de peesklachten een bijwerking betroffen van ofloxacin. Twee jaar na de behandeling heeft de patiënte nog dagelijks pijnklachten, met name stijfheid. Hardlopen is weer mogelijk, maar het oude niveau is (nog) niet behaald. Het is onduidelijk of en wanneer dit mogelijk gaat zijn.

Beschouwing

Bij verdenking op een PID moet zo snel mogelijk gestart worden met antibiotica om complicaties, zoals infertiliteit en

chronische buikpijn, te voorkomen. Ofloxacin wordt als standaardbehandeling gegeven bij een PID en valt in de groep fluorochinolonen.¹

De kans om een tendinitis te ontwikkelen bij gebruik van ofloxacin is laag, namelijk tussen 0,01-0,2%. In bijna alle gevallen is de achillespees aangedaan. De kans op een peesruptuur is nog lager, maar dit kan wel binnen twee dagen ontstaan. De peesklachten kunnen in sommige gevallen acht maanden na het gebruik ontstaan.² Binnen de groep fluorochinolonen is de kans op peesletsel het grootst bij ofloxacin.³

Er zijn verschillende risicofactoren waarbij een verhoogde kans op peesletsel wordt beschreven, zoals het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, een verminderde nierfunctie, artritis, en oudere leeftijd.^{2,3} Tevens geven sportieve activiteiten met veel versnellingen en springen een verhoogde kans op een achillespeesruptuur.⁴

Conclusie

Een leerpunt is dat de gerapporteerde klachten niet zijn herkend als tekenen van tendinitis als mogelijke bijwerking van ofloxacin. Tijdige herkenning van deze klachten is van belang om verdere complicaties te voorkomen. In dat geval dient ofloxacin gestaakt te worden. Daarnaast is het belangrijk bij het voorschrijven van ofloxacin om na te gaan of er risicofactoren zijn op het ontstaan van een tendinitis (zoals fanatiek hardlopen), indien deze aanwezig zijn, overweeg dan een ander antibioticum.

Referenties

1. Kesteren DPJM van, Adriaanse DAH, Geomini M dr. PMJ, Huirne M dr. JAF, Wijden M drs. CL van der, Arents DNLA, et al. Pelvic inflammatory disease [Internet]. 2020. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/pelvic_inflammatory_disease/pelvic_inflammatory_disease_-_startpagina.html
2. Stephenson AL, Wu W, Cortes D & Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2013 Sep;36(9):709-21.
3. van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM & Stricker BHC. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002 Jun;324(7349):1306-7.
4. Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, Reffy A, Jarvinen M, Lehto M, et al. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture: A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* [Internet]. 1989;17(3):338-43. Available from: <https://doi.org/10.1177/036354658901700305>

Trefwoorden

ofloxacin, fluorochinolonen, pelvic inflammatory disease, tendinitis, achillespees

Contact

H. van Meir, hvanmeir@tergooi.nl

Casus: Hongeracidose in de zwangerschap

E.M.E. Bovee senior-coassistent gynaecologie

dr. N.O. Alers gynaecoloog

dr. A. Koopmans anesthesioloog-intensivist

dr. A. Oei gynaecoloog

allen Bernhoven Ziekenhuis, Uden

Fysiologische veranderingen in de zwangerschap maken een vrouw kwetsbaar voor versnelde uithongering en daarmee het risico op een ketoacidose, terwijl uithongering bij een gezond individu tenminste veertien dagen nodig heeft.¹ Wij beschrijven een casus van een zwangere met onverklaarde buikpijn en verhoogde infectieparameters die een metabole acidose ontwikkelt na drie dagen zonder intake.

Casus

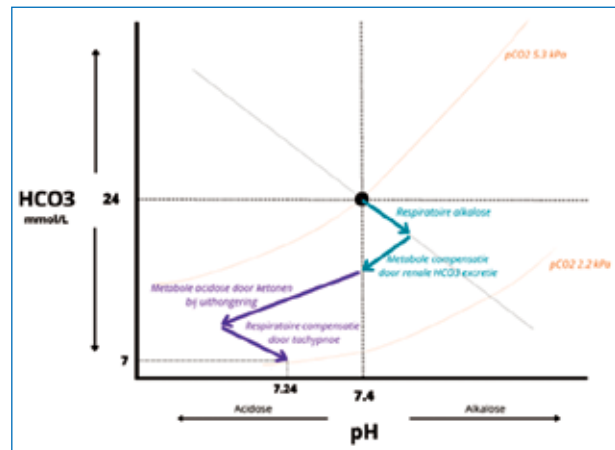
Een G2P1 AD 36+4 wordt opgenomen wegens flankpijn rechts en misselijkheid met lage infectieparameters. Een echo van de nieren toont als toevallsbevinding een niersteen links. Door de misselijkheid heeft de patiënte geen intake en wordt er een 2l NaCl-0,9%-infuus gestart. Haar controles zijn normaal en de pijn verplaatst zich naar de bovenbuik. De derde opnamedag stijgen haar infectieparameters (CRP 100 mg/l en leukocyten $22 \cdot 10^9/l$). Bij verdenking op appendicitis wordt een echo en daarna een MRI-scan gemaakt. De appendix komt bij beide niet a vue en er zijn geen secundaire aanwijzingen voor appendicitis. Er wordt gestart met amoxicilline intraveneus.

Gedurende de dag wordt de patiënte tachypnoeïsch en tachycard (Early Warning Score 6). De infectieparameters stijgen verder (CRP 153 mg/l en leukocyten $23 \cdot 10^9/l$) waarbij er wordt geswitcht naar cefuroxim plus metronidazol voor een bredere antimicrobiële dekking. Een x-thorax toont geen longinfiltraat. De intensivist wordt voor consult gevraagd. Het arterieel bloedgas toont een ernstige metabole acidose (pH 7,24, pCO₂ 2,2 kPa en bicarbonaat 7 mmol/l) met een normale anion gap en een normaal lactaat, wat ons differentiaal diagnostisch ook aan een hongeracidose doet denken.

Er wordt een sectio caesarea verricht vanwege de verslechterende maternale conditie. Chirurgische inspectie durante OK toont geen afwijkingen. Postoperatief wordt op de IC de diagnose hongeracidose bevestigd gezien in de verhoogde anion gap op basis van serum ketonen (4,8 mmol/l), normaal lactaat en laag-normale glucoselevels. Er wordt gestart met een glucose-10%-infuus en insulinetherapie waarop patiënte binnen enkele uren verbetert.

Beschouwing

Een zwangerschap wordt gekenmerkt door een relatieve insulineresistentie als gevolg van hormonen uit de placenta, toegenomen lipolyse, verhoogde vrije vetzuren en een verhoogde ketogenese, waardoor glucose gespaard blijft voor de foetus.^{2,3} Daarnaast hebben vrouwen in het derde trimester een respiratoire alkalose als gevolg van respiratoire stimula-



Figuur 1. Davenport-diagram

tie door progesteron. Deze alkalose wordt gecompenseerd door renale bicarbonaatexcretie, resulterend in een verminderde buffercapaciteit.⁴ Bovendien ligt de energiebehoefte van een zwangere circa 300 kcal/dag hoger.⁵ Deze fysiologische veranderingen tezamen maken dat een korte periode van uithongering een ketoacidose kan veroorzaken (figuur 1).^{6,7} Metabole acidose leidt niet alleen tot maternale complicaties, maar kan ook leiden tot foetale lactaatacidose, hypoxemie en mogelijk een nadelige invloed op de foetale neurale ontwikkeling.^{2,8} De leukocytose en CRP-stijging in onze casus is geduid als gevolg van hypercortisolisme en verhoogde catecholamine-secretie door de stress van de metabole acidose.^{9,10,11} De misselijkheid en bovenbuikpijn bij de patiënte blijft lastig verklaarbaar. Mogelijk is acidose op zichzelf de oorzaak, aangezien braken herstelt na correctie van de acidose.³ Om een (ernstige verdenking op) hongerketoacidose te behandelen, adviseren wij een glucose-10%-infuus (tot 2 ml/kg per uur). Verder is het belangrijk om bij zwangeren zonder intake, vooral in het derde trimester, laagdrempelig parenteraal suikers aan te bieden (glucose-5%-infuus of gemengd) om een hongerketoacidose te voorkomen.

Conclusie

Kortdurend geen intake in het derde trimester kan leiden tot een hongerketoacidose. Vroege herkenning is essentieel voor de uitkomst van moeder en foetus, waarbij een bloedgas behulpzaam kan zijn. Behandel een hongerketoacidose met een glucose-10%-infuus en denk bovenal aan preventief aanbieden van parenterale suikers bij slechte of geen intake.

Referenties

- Owen O.E., Caprio S., Reichard G.A., Mozzoli M.A., Boden G., et al. Ketosis of starvation: a revisit and new perspectives. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 359-79.
- Sinha N., Venkatram S. & Diaz-Fuentes G. Starvation ketoacidosis: a cause of severe anion gap metabolic acidosis in pregnancy. *Case Rep Crit Care*. 2014.
- Frise C.J., Mackillop L., Joash K. & Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013; 167(1) :1-7.
- Patel A., Felstead D., Doraiswami M., Stocks G.M. & Waheed U. Acute starvation in pregnancy: a cause of severe metabolic acidosis. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011; 20(3): 253-256.
- Butte N.F., Wong W.W., Treuth M.S., Ellis K.J. & O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 1078-1087.
- Chausse J.M., Paruk F., Motilall S., Soma-Pillay P. & Ndaba S. Starvation ketoacidosis in pregnancy presenting as euglycaemic, high anion gap metabolic acidosis: A case report highlighting the significance of early recognition and prompt intervention. *S Afr Med J*. 2018; 108(8): 636-639.
- Felig P. & Lynch V. Starvation in human pregnancy: hypoglycemia, hypoinsulinemia, and hyperketonemia. *Science*. 1970; 170(3961): 990-992.
- Parker J.A. & Conway D.L. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2007; 34(3): 533-543.
- Stentz F.B., Umpierrez G.E., Cuervo R. & Kitabchi A.E. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004 ;53(8): 2079-2086.
- Nematollahi L.R., Taheri E., Larijani B., et al. Catecholamine-induced leukocytosis in acute hypoglycemic stress. *J Investig Med* 2007; 55: S2S6.
- Slovic C.M., Mork V.G., Slovic R.J. & Brain R.P. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987: 5:1.

Samenvatting

Een G2P1 wordt opgenomen in verband met flankpijn en braken waarbij er initieel gedacht wordt aan een niersteen. Gedurende de opname stijgen haar infectieparameters. Aanvullend onderzoek laat geen focus zien in abdomen en longen. In verband met klinische verslechtering op dag drie komt de intensivist in consult. Het arterieel bloedgas doet een honger-ketoacidose vermoeden. Gezien verslechtering van de maternale conditie wordt een sectio caesarea verricht. Hoewel bij een gezond individu een hongerketoacidose veelal in veertien dagen ontwikkelt, kan dit proces in zwangerschap veel sneller verlopen door fysiologische veranderingen. Oorzakelijk ligt hier een relatieve insulineresistentie, toegenomen lipolyse, verhoogde ketogenese en verhoogde bicarbonaatexcretie als gevolg van respiratoire alkalose aan ten grondslag. Door deze metabole veranderingen kan een relatief korte periode van afwezige intake al leiden tot uithongering en daarbij passend een ketoacidose. Ketoacidose kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en foetus, vroegtijdige signalering en behandeling is daarom essentieel.

Trefwoorden

uithongering, ketoacidose, zwangerschap

Summary

A multigravida is admitted because of flank pain and vomiting. A kidney stone is initially suspected. During hospitalization her infection parameters increase, but abdominal-MRI and chest X-ray exclude a focus in

abdomen and lungs. As she clinically deteriorates on the third admission day, the intensivist was asked for a co-assessment. The arterial blood gas suggests a starvation ketoacidosis. Given the deterioration of the maternal condition, a caesarean section is performed. In a healthy individual, starvation needs at least fourteen days, however, physiological changes in pregnancy make a woman particularly vulnerable to accelerated starvation. In pregnancy, there is a relative insulin resistance, increased lipolysis, increased ketogenesis and increased bicarbonate excretion as a result of respiratory alkalosis. A relatively short period of no intake can already lead to starvation and subsequently ketoacidosis in such a metabolic situation. Ketoacidosis can have serious consequences for mother and fetus, making early detection and treatment essential.

Keywords

starvation, ketoacidosis, pregnancy

Contact

Esmee Bovee, esmeebovee@hotmail.com

Verklaring belangenverstrengeling

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

Toestemming van patiënte voor publicatie

Patiënte heeft toestemming gegeven voor publicatie van de casus.

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



dr. Jeroen van Dillen

Grenzeloos Groots Praten (over elkaar)

'Afgelopen maandag had ik les in het nablok gyn en ik vond het leuk dat u eens het belang benadrukte om groots over elkaar te spreken, naast dat we snel geneigd kunnen zijn iets van het werk van een ander te vinden'*

Maandagochtend 08:00 uur en we zitten met 25 mensen (staf, a(n)iossen, klinisch verloskundigen, teamleider verpleging en coassistenten) bij de verloskunde-overdracht. Een volle overdracht na een hectisch weekend. De aios die de overdracht mag voorzitten bespreekt onder meer mw. A, verwezen bij een termijn van 29 weken met foetale groeirestrictie op basis van een afbuigende AC en mogelijk een dopplerafwijking die bij herhaling gelukkig meeviel (*'kan er dan niemand de ACM meten in dat ziekenhuis in het weekend?'*). Mw. B is G1P0 AM 39+2 met een ruime fluxus postpartum na thuisbevalling (*'had de verloskundige de barende niet eerder en met infuus kunnen insturen'*). Mw. C, G3P2, ongecompliceerd bevallen na een zwangerschapsbeëindiging bij 20 weken in verband met een congenitaal afwijkend kind (*'de polisupervisor had het beleidsvel weer niet goed ingevuld'*). Tenslotte mw. D, G2P1 met een traumatisch ervaren eerste bevalling en een uitgebreid bevalplan (*'pfoe, de lengte van zo'n plan is omgekeerd evenredig met de ervaren uitkomst'*).

Hoewel dit een fictieve overdracht is, zijn de casusbesprekingen en de uitgesproken reacties (*tussen haakjes en in italics*) herkenbaar toch?

En daar zit mijn dilemma, hoe praten we (tijdens een overdracht) over elkaar en over de patiënte? Allereerst moet je in een overdracht kort en gestructureerd medische inhoud overdragen zodat het ontvangende team door kan. Daarnaast heeft de overdracht nog meer doelen waaronder discussie en overleg over het te volgen beleid, verdieping en samen leren van interessante casuïstiek. Maar ook om te laten zien wat er allemaal gebeurd is, hoe druk het was, waarbij emotie en frustratie getoond mogen worden. De overdracht is een ultieme vorm van interprofessioneel werkplekieren! Een leermoment niet alleen op inhoud, maar ook op vorm, interactie en samenwerking in de geboortezorgketen. De aanwezigen, van coassistent tot professor, creëren gezamenlijk het klimaat hoe we met en over elkaar praten. Dat moet bovenal veilig, mag best scherp en kritisch, maar moet ook verantwoordelijk en respectvol zijn. Waar we elkaar kritisch mogen bevragen, wordt dat lastig als de betreffende dienstdoende of externe collegae niet aanwezig is voor de nodige toelichting en nuancering. In de perinatale audit hebben we huisregels waaronder: bevrage elkaar en beoordeel jezelf. Het negatief over elkaar praten geeft een fout signaal af aan de jongere en toekomstige collegae en ondermijnt de visie van interprofessioneel samenwerken in de gehele keten. Elkaar bevragen maar ondertussen ook groots over elkaar praten geeft vertrouwen!

In een recente regionale pilot 'Kijkje in de geboortezorgkeuken' hebben vijftien zorgverleners vanuit verschillende lijnen (van kraamzorg tot NICU) een dag met elkaar meegekeken. Tijdens de nabespreking werd allereerst benoemd dat het leuk was om nu eindelijk een gezicht te hebben bij de naam. Daarnaast ontstond er begrip voor de werksituatie van de ander en werd de wens uitgesproken vaker met elkaar mee te kijken, want bekend maakt beminde!

Natuurlijk hoop ik u te inspireren om vaker buiten de grenzen van uw spreekkamer te kijken en daadwerkelijk een keer mee te lopen met een externe collega. Tevens hoop ik dat u regelmatig een perinatale audit bezoekt om in een interprofessionele setting elkaar kritisch te bevragen over de geleverde zorg. Maar tenslotte verwacht ik met name dat u *Grenzeloos Groots Praat* over uw collegae in de keten, zeker als ze niet aanwezig zijn!

* Citaat uit een mail van een coassistent die ik ontving na een les in het nablok na het coschap gynaecologie waarin nabespreking van de meeloopdag stage eerste lijn.

Pregnancy-related intrauterine adhesions. Prevalence, risk factors and prevention strategies

Promovendus **Angelo Hooker** | promotor **prof. dr. J. Huirne** | copromotor **dr. R. de Leeuw** | 27-10-2023, Vrije Universiteit Amsterdam

Waar gaat het proefschrift over?

Intra-uteriene adhesies (IUA's) zijn voor het eerst beschreven in de negentiende eeuw en worden gekenmerkt door verklevingen in de uterus. Alhoewel de pathogenese niet geheel bekend is, is het duidelijk dat er meerdere factoren van invloed zijn op het ontstaan van IUA's. Essentieel hierbij is beschadiging van de basale laag van het endometrium, voornamelijk bij intra-uteriene ingrepen. Zwangerschap is een predisponerende factor; bij meer dan 90% van de vrouwen met vastgestelde verklevingen zijn deze ontstaan na een behandeling tijdens of net na een zwangerschap. IUA's zijn een van de belangrijkste aandoeningen aan het voortplantingssysteem bij vrouwen van vruchtbare leeftijd. IUA's kunnen asymptomatisch zijn en onopgemerkt blijven, maar zijn meestal geassocieerd met menstruatiestoornissen, cyclische pijnklachten, infertiliteit en herhaalde miskramen. De werkelijke prevalentie van IUA's is onbekend. Hoewel er in de literatuur een negatieve relatie wordt vermeld tussen verklevingen en zwangerschapsuitkomsten, zijn er geen studies die systematisch een specifiek zwangerschapsuitkomsten onderzoekten in relatie tot IUA's: de invloed van IUA's op de vruchtbaarheid is onduidelijk. In dit proefschrift beschrijf ik de prevalentie van zwangerschapperelateerde IUA's en risicofactoren voor het ontstaan van IUA's. We onderzochten in de Prevention of Adhesion Post Abortion (PAPA-studie) een strategie ter preventie van zwangerschapperelateerde IUA's; of intra-uteriene applicatie van hyaluronzuur IUA's kan voorkomen of verminderen. Tevens werd de impact van IUA's op zwangerschapsuitkomsten onderzocht.

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

Zwangerschapperelateerde IUA's komen vaak voor. Bij één op de vijf vrouwen na een miskraam, zwangerschapsafbreking of met een zwangerschapsrest werden



IUA's gerapporteerd waarbij een significant percentage matig tot ernstig was. Curettage was de belangrijkste risicofactor. Hysteroscopische behandeling heeft de voorkeur bij vrouwen die behandeld worden vanwege een zwangerschapsrest vanwege significant minder IUA's en significant minder incomplete resecties. IUA's hebben een negatieve invloed op de vruchtbaarheid, zelfs na behandeling. Bij behandelde vrouwen met zwangerschapperelateerde IUA's zijn significant minder doorgaande zwangerschappen en levendgeborenen en significant meer complicaties zoals vroeggeboorte en placenta-hechtingstoornissen in vergelijking met vrouwen zonder IUA's. Vanwege de (langetermijn)effecten van zwangerschapperelateerde IUA's is het van belang om het aantal curettages te beperken; een curettage zou alleen moeten worden uitgevoerd bij medische noodzaak. Medicamenteuze behandeling met mifepriston en mifegyne leiden niet tot de vorming van IUA's en hebben hierdoor de voorkeur, aangezien voorkomen van verklevingen essentieel is. Hyaluronzuur vermindert het aantal IUA's na een miskraamcurettage bij vrouwen met tenminste een curettage in de voorgeschiedenis en heeft ook een positieve invloed op de vruchtbaarheid. Het inbrengen van hyaluronzuur in de

baarmoeder na een curettage moet worden overwogen, in het bijzonder bij vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van IUA's.

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

Door dit proefschrift kan de individuele vrouw met een miskraam, ongeplande zwangerschap of met een zwangerschapsrest beter worden gecounseld. Bewustwording bij de zorgverlener over de (langetermijn)risico's van chirurgische behandelingen maakt dat de counseling en hopelijk de uitkomst van de behandeling kunnen worden verbeterd. Door IUA's te voorkomen kunnen leed en waarschijnlijk ook kosten worden bespaard.

Wat is je voorstel voor vervolgonderzoek?

Toekomstige studies moeten de meest geschikte chirurgische technieken bepalen om onnodig trauma aan het endometrium en uiteindelijk het optreden van IUA's te voorkomen. Effectieve en evidence-based strategieën om de vorming van IUA's te voorkomen zijn dringend nodig.

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

Een van de opposenten vroeg waarom in de PAPA-studie bij de diagnostische hysteroscopie de IUA (direct) werden verwijderd aangezien de meerwaarde van het verwijderen van de IUA in deze groep in de literatuur niet was aangetoond. Als reactie werd gegeven dat de medisch ethische commissie het ethisch niet verantwoord vond om bij de deelnemers een hysteroscopie te verrichten en af te zien van het verwijderen van de IUA. Als onderzoeker ben ik het eens met de opponent; het was methodologisch beter geweest om af te zien van interventies bij de hysteroscopie. Desondanks hebben we kunnen aantonen dat IUA's een negatief effect hebben op zwangerschapsuitkomsten, zelfs na behandeling.

Onderzoek binnen het prenatale screeningsveld: van wetenschap tot ethiek

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

Congenitale afwijkingen hebben een prevalentie van 2-3% en zorgen voor verhoogde morbiditeit en mortaliteit. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) definieert congenitale afwijkingen als structurele- en of chromosomale afwijkingen die tijdens de ontwikkeling van de foetus optreden en voor of na de geboorte, soms zelfs later in het leven, geïdentificeerd kunnen worden. Deze afwijkingen hebben aanzienlijke gevolgen voor individuen, gezinnen, gezondheidszorgsystemen en samenlevingen vanwege hun langetermijneffecten die voortdurende medische zorg, chirurgie en therapieën vereisen. De niet-invasieve prenatale test (NIPT), de 13-wekenecho (IMITAS-studie) en het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) zijn onderdeel van het prenatale screeningsprogramma om deze congenitale afwijkingen op te sporen. In Nederland worden er verscheidene studies verricht om deze screeningstesten te evalueren en te optimaliseren waarbij ook de mening en ervaring van aanstaande ouders wordt meegenomen.

BABI-studie: Before and After birth Brain Imaging in Fetal Growth Restriction

drs. L. Meijerink (arts foetale geneeskunde en arts-onderzoeker, UMCU)

Bij foetale groeirestrictie (FGR) kunnen hemodynamische aanpassingen leiden tot *brain-sparing*. Hoewel *brain-sparing* een beschermend effect suggereert, wordt FGR geassocieerd met abnormale hersenontwikkeling. Bovendien leidt FGR vaak tot iatrogene vroeggeboorte, wat extra impact heeft op de hersenontwikkeling. Het doel van de BABI-studie is om de ante- en postnatale hersenontwikkeling te vergelijken middels echografie en MRI tussen FGR en gezonde controles van het YOUTH-cohort, een grootschalig, longitudinaal

cohort dat bijna 4000 Nederlandse kinderen volgt in hun ontwikkeling vanaf de zwangerschap tot de vroege volwassenheid. Hiermee trachten de onderzoekers inzicht te krijgen in het effect van *brain-sparing* op de hersenontwikkeling bij FGR.

Deze prospectieve observationele case-control studie beoogt 100 vroege FGR-patiënten te includeren in het UMC Utrecht (juni 2022-juni 2024). Deelnemers ondergaan een geavanceerde foetale neurosonografie (GUO 2) en bij aanwijzingen voor *brain-sparing* ook een foetale MRI. Postnatale echo's vinden plaats op dag 1, 3 en 7 en een MRI wordt momenteel alleen uitgevoerd bij de ernstigste FGR-neonaten en zeer premature neonaten (<1 kg of geboren voor 28 weken). De onderzoekers verwachten verminderde hersenvolumes, achterlopende maturatie en meer schade bij FGR in vergelijking met gezonde controles, gerelateerd aan veranderde neurocognitieve uitkomsten. Dit onderzoek richt zich op de impact van FGR op de premature neonatale hersenen, en biedt inzichten voor klinische verbetering en vroege interventie. Het benadrukt een multidisciplinaire aanpak van de verloskonde, neonatale zorg en geavanceerde beeldvorming. Inmiddels zijn er 81 antenatale GUO2's, 20 foetale MRI's en 21 neonaten voor postnatale follow-up geïncludeerd.

STIPP-studie: Speckle Tracking echocardiography in Infants; Prenatally and Postnatally (STIPP)

drs. S. van den Wildenberg (arts Foetale Geneeskunde/arts-onderzoeker, EMC), dr. A.T.J.I. Go (gynaecoloog, EMC), dr. J.M.J. Cornette (gynaecoloog, EMC), dr. I.M. van Beynum (kindercardioloog, EMC)

Het doel van de studie is de beoordeling van de cardiale functie van foetus-

sen met behulp van een echocardiografische beeldvormingstechniek, genaamd Speckle Tracking. De cardiale functie van foetussen met een hartafwijking, foetussen met een intra-uteriene groeivertraging (IUGR) en gezonde foetussen wordt met elkaar vergeleken, zowel pre- als postnataal. Speckle Tracking echocardiografie is een techniek waarmee deformatieveranderingen (*strain en strain rate*) van het myocard tijdens systole en diastole gemeten kunnen worden op 2D-echo-clips. Met deze techniek kunnen subtiele veranderingen in de foetale hartfunctie al in de zwangerschap worden opgepikt. Vroege detectie van cardiale dysfunctie kan geïndividualiseerde prenatale counseling en directe pre- en postnatale interventies mogelijk maken. Bovendien kan Speckle Tracking van toegevoegde waarde zijn bij het diagnosticeren van specifieke gevallen zoals coarctatio aortae. De STIPP-studie is een longitudinaal, prospectief cohortonderzoek, uitgevoerd in het Erasmus MC. Voor de studie worden zwangere vrouwen op de polikliniek Prenatale Diagnostiek en afdeling Verloskunde geïncludeerd, indien er sprake is van een eenling-zwangerschap met een foetus met een hartafwijking, een foetus met een intra-uteriene groeivertraging of een gezonde foetus. Op drie momenten in de zwangerschap (tussen 20-24 weken, 24-29 weken en 30-34 weken) en eenmalig na de bevalling (<72 uur postpartum) wordt er echocardiografisch onderzoek verricht bij de foetus/neonaat, inclusief Speckle Tracking analyse. De cardiale functie van de foetussen in de drie verschillende groepen wordt met elkaar vergeleken. Tevens wordt het beloop van de cardiale functie door de zwangerschap heen per individuele groep geanalyseerd. In totaal zullen 201 patiënten worden geïncludeerd in het onderzoek (67 per groep). Er zijn reeds 96 patiënten geïncludeerd.

Tabel 1. Overzicht studies binnen de antenatale screening en diagnostiek

Studie	Design	Vraagstelling	Primaire uitkomstmaat	Deelnemende centra	Inclusies
BABI-studie	Prospectieve observationele case-control studie	Effect van brain-sparing bij FGR op hersenontwikkeling en neurcognitie in vergelijking met gezonde controles	Kwantitatieve hersenontwikkeling en kwalitatieve hersenschade in relatie tot neurocognitieve uitkomsten	UMCU	Beogd: 100 Behaald: • 81 antenatale GUO2's • 20 foetale MRI's • 21 neonaten
STIPP-studie	Longitudinale, prospectieve cohortstudie	De vergelijking van de cardiale functie bij foetussen met een hartafwijking, foetussen met een groeivertraging en gezonde foetussen, d.m.v. Speckle Tracking echocardiografie.	Myocardiale deformatie parameters: strain en strain rate	Erasmus MC	Beogd: 201 Behaald: 96
AFFIRM-studie	Interviews, focusgroepen en online vragenlijst	Wat is de mening van zwangere vrouwen en zorgverleners over het mogelijk toevoegen van een additioneel doel aan de NIPT?	Meningen van zwangere vrouwen en zorgverleners	Zwangeren en zorgverleners in Nederland	4 focusgroepen (23 participanten), 14 individuele interviews, 1806 vragenlijsten
Mosaic ratio als voorspeller voor zwangerschapscomplicaties	Retrospectief cohortonderzoek	Relatie tussen mosaic ratio en zwangerschapscomplicaties	Zwangerschapscomplicaties (FGR, laag geboortegewicht en hypertensieve aandoeningen)	Erasmus MC	142 zwangerschappen
VR Fetus-studie 2.0	Prospectief cohortonderzoek	Additionele waarde van 3D-VR bij structurele beoordeling van de foetus in het eerste trimester	Detectie van aangeboren afwijkingen. Secundair: kosten-effectiviteit en prenatale moeder-kind binding.	Erasmus MC	Start inclusies 1-11-2023

AFFIRM-studie

drs. E.C. Becking (arts-onderzoeker Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU), prof. dr. M.N. Bekker (hoogleraar verloskunde, gynaecoloog-perinatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU) prof. dr. L. Henneman (hoogleraar patiëntenperspectief genetisch testen, AUMC), dr. P.G. Scheffer (gynaecoloog, UMCU), dr. ir. E. Schuit (methodoloog, UMCU)

De AFFIRM-studie is opgezet om te onderzoeken of de foetale fractie in de NIPT een voorspellende waarde heeft voor het optreden van zwangerschapscomplicaties. In de NIPT wordt door analyse van cel-vrij DNA in het maternale bloed gescreend op foetale trisomie 13, 18 en 21. De nauwkeurigheid van de NIPT hangt onder andere af van een voldoende hoeveelheid foetaal cel-vrij DNA in de maternale circulatie: de foetale fractie. Omdat het foetale cel-vrij DNA afkomstig is van apoptotische cellen van de placenta zou de foetale fractie informatie kunnen geven over de ontwikkeling en gezondheid van de placenta. De hypothese van de

AFFIRM-studie is dat bij verstoorde placentatie in het eerste trimester, minder foetaal cel-vrij DNA in de maternale circulatie vrijkomt, met een lagere foetale fractie tot gevolg. De AFFIRM-studie is een retrospectieve cohortstudie van 56.110 zwangere vrouwen die tussen juni 2018 en juni 2019 de NIPT hebben laten verrichten binnen de TRIDENT-2-studie. Multivariate logistische regressieanalyse liet zien dat een lagere foetale fractie geassocieerd is met een hoger risico op hypertensieve aandoeningen van de zwangerschap, een geboortegewicht <p10 en <p2,3, spontane vroeggeboorte en diabetes (zowel pre-existent als diabetes gravidarum).¹ De voorspellende waarde van de foetale fractie ten opzichte van andere belangrijke predictoren voor zwangerschapscomplicaties wordt in vervolgonderzoek bepaald.

Om de mening van zwangere vrouwen en zorgverleners over het mogelijk toevoegen van een nieuw doel aan de NIPT in kaart te brengen zijn in de AFFIRM-studie interviews en focusgroe-

pen verricht en is een online vragenlijst afgenomen. Zwangeren en zorgverleners stonden over het algemeen positief tegenover het toevoegen van een extra doel aan de NIPT. De mogelijkheid om de gezondheid van foetus en moeder te verbeteren door eventuele preventieve maatregelen werd als een belangrijk voordeel gezien. Spanning en angst die een hoogrisico-uitslag zou kunnen veroorzaken werd als een belangrijk nadeel gezien.

Mosaic ratio bij confined placental mosaicism (CFM) als voorspeller voor zwangerschapscomplicaties

drs. G.M. Eggenhuizen (arts Foetale Geneeskunde/promovendus, EMC), dr. A.R.M. Van Opstal (laboratoriumspecialist Klinische Genetica, EMC), dr. A.T.J.I. Go (gynaecoloog, EMC)

Confined placental mosaicism (CPM), de aanwezigheid van een chromosoomafwijking in de placenta maar niet in de foetus zelf, is de meest voorkomende nevenbevinding bij de NIPT.

Uit meerdere studies is gebleken dat zwangerschappen met CPM een verhoogd risico hebben op foetale groei-restrictie, laag geboortegewicht en pre-eclampsie. Dit hangt wel af van bepaalde eigenschappen van de CPM, die alleen kunnen worden onderzocht middels een vlokentest tijdens de zwangerschap of placentaonderzoek na de bevalling. Het is tot op heden niet mogelijk om op basis van de NIPT die voorspelling te doen, waardoor het advies op dit moment is om alle zwangerschappen met (vermoedelijk) CPM echografisch te vervolgen.² Het zou de patiëntenzorg aanzienlijk verbeteren indien we op basis van de NIPT een voorspelling zouden kunnen doen. Met behulp van de huidige NIPT-methode wordt de *mosaic ratio* berekend in geval van een chromosoomafwijking. Deze meetwaarde is het deel van het placentaire celvrije DNA in plasma dat afwijkend is en zegt mogelijk iets over de hoeveelheid afwijkende cellen in de placenta. Eerder onderzoek, waarbij een vergelijkbare meetwaarde werd berekend, toont een verband aan tussen de hoogte van de ratio en de zwangerschapscijfer.³ Deze bevindingen suggereren dat de *mosaic ratio* als een voorspellende factor voor zwangerschapscijfers kan dienen. Het huidige onderzoek richt zich op zwangerschappen waarbij er een vermoeden is op CPM op basis van de NIPT in het Erasmus MC. In het Erasmus MC hebben we jaarlijks ongeveer 60 zwangerschappen waarbij er een vermoeden is van CPM. Inmiddels zijn er 142 zwangerschappen geïnculdeerd en zijn follow-up gegevens verzameld van ongeveer 2/3 van deze groep.

VR FETUS-studie 2.0: Virtual Reality & Feasibility and Efficacy of first Trimester Ultra-Sound Study

drs. K. Zandbergen (arts-onderzoeker/ arts foetale geneeskunde, EMC), dr. A. Mulders (gynaecoloog-perinatoloog, EMC), dr. M. Rousian (gynaecoloog EMC)

De VR FETUS-studie 2.0 is een vervolg op de reeds tussen 2017 en 2021 uitgevoerde VR FETUS-studie, een multicenter gerandomiseerde prospectieve

studie naar de effectiviteit en toepasbaarheid van de structurele 13-weken-echo uitgevoerd met behulp van driedimensionale (3D) echoscopie en virtual reality in een hoog-risicopopulatie.⁴ De uitkomsten hebben geleid tot een vervolgstudie waarbij implementatie van 3D-echoscopie en virtual reality (VR) binnen de dagelijkse praktijk wordt onderzocht.

Sinds de introductie in 1980 van 3D-echografie wordt dit gebruikt als een aanvullende modaliteit bovenop de conventionele tweedimensionale (2D) echografie tijdens de zwangerschap. Voordelen van 3D- ten opzichte van 2D-echografie zijn de mogelijkheid tot offline-analyse, beperken van onderzoekstijd en het aansnijden en uitvergroten van ieder gewenst echografisch vlak.

Echter, bij het uitvoeren van een 3D-evaluatie op een 2D-scherm wordt de derde dimensie niet volledig benut. Het Erasmus MC heeft een geavanceerde beeldvormingstechniek ontwikkeld, bekend als virtual reality, dat optimaal gebruik maakt van de derde dimensie door de dataset af te beelden als een hologram. VR wordt al meer dan een decennium succesvol toegepast voor onderzoeksdoeleinden en is inmiddels ook geïmplementeerd binnen de patiëntenzorg.

De VR FETUS-studie 2.0 is een observationeel cohortonderzoek bij hoog-risicozwangerschappen in het eerste

trimester (11+0-14+6 weken amenoroe-duur) waarbij reeds een verdenking bestaat op een structurele afwijking (GUO2-indicatie). Tijdens dit uitgebreide 2D-echo-onderzoek worden additioneel 3D-volumes van de foetus verzameld. Bij een verdenking op eventuele afwijkingen wijkt het vervolgtraject niet af van de (poli-)klinische standaardzorg.

De primaire uitkomstmaat van de VR FETUS-studie is de detectie van aangeboren afwijkingen. Hierbij zullen de verschillende gebruikte echografische technieken met elkaar vergeleken worden (2D versus 3D versus VR). Secundaire uitkomstmaten zijn de kosteneffectiviteit en prenatale moeder-kindbinding.

Referenties

1. Becking EC, Scheffer PG, Henrichs J, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in noninvasive prenatal testing and adverse pregnancy outcomes: a nationwide retrospective cohort study of 56,110 pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2023.
2. Nevenbevindingen Ow, NIPT. Protocol nevenbevindingen NIPT 2023.
3. Xiang J, Li R, He J, et al. Clinical impacts of genome-wide noninvasive prenatal testing for rare autosomal trisomy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(1):100790.
4. Pietersma CS, Mulders A, Moolenaar LM, et al. First trimester anomaly scan using virtual reality (VR FETUS study): study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):515.



Antwoorden Gynfeud 26

Antwoord op vraag 1: c

Hypoxifilie is een parafilie waarbij een door de persoon zelf opgewekt zuurstoftekort voor seksuele opwinding zorgt. Bij antwoord a en b is dat bij een ander persoon.

Antwoord op vraag 2: d

Georges Dieulafoi (1839-1911) was een Franse chirurg te Parijs. Hij stierf ten gevolge van postoperatieve complicaties. Hij wees op het belang van chirurgie in geval van een appendicitis. Hij is ook bekend vanwege de door hem ontwikkelde pomp-drain om vocht uit de pleuraholte te verwijderen. Daarnaast kennen we een Dieulafoi-laesie: een gerupteerd arteriole bij de maag-oesophagusovergang.

Antwoord a. gaat over het zogenaamde lethale trias, b. over het Kartagener trias (syndroom van Kartagener) en c. is het Merseburger trias, kenmerkend voor de ziekte van Graves.

Thema uterusruptuur

dr. Jeroen van Dillen gynaecoloog & UHD Onderwijs, Radboudumc Nijmegen, voorzitter perinatale audit regio Nijmegen

Janneke Otten-van Rossum klinisch verloskundige Radboudumc Nijmegen

dr. Joost Zwart gynaecoloog Deventer Ziekenhuis, voorzitter lokale auditteam

dr. Ageeth Rosman lector audit en registratie, Perined Utrecht

In deze nieuwe serie 'Wat komt er uit de PAN?' geven we in de vorm van een dubbelpublicatie in NTOG en TvV terugkoppeling van de auditthema's van de perinatale zorgverlening in de periode 2017-2023. Ditmaal het thema 'Uterusruptuur'.

De Perinatale Audit Nederland (PAN) bestaat in Nederland sedert 2010. Twee keer per jaar worden in elk Verloskundig Samenwerkingsverband casussen onder begeleiding van een externe voorzitter besproken. Het doel van deze bespreking is het identificeren van verbeterpunten en stimuleren van lokale actie hierop.

PERINED is in 2015 ontstaan uit de fusie van PAN en PRN (Perinatale Registratie Nederland) en heeft als doel om de kwaliteit van de perinatale zorgverlening te vergroten. Vanuit PERINED worden elke drie jaar nieuwe auditthema's vastgesteld en de regionale auditteams gefaciliteerd en geïnspireerd. Tenslotte verzamelt PERINED alle (geanonimiseerde) geaggregeerde gegevens van alle perinatale audits voor evaluatie van terugkerende of overstijgende verbeterpunten en voor disseminatie hiervan.

Casus (fictief)

Mw. Ö is een 35-jarige G3P2 afkomstig uit Syrië. Ze spreekt matig Nederlands. De obstetrische voorgeschiedenis vermeldt een secundaire sectio bij 41+3 in verband met niet vorderende baring. De huidige zwangerschap verloopt ongecompliceerd met controles in de eerste lijn. Bij 24 weken vindt een telefonisch informatie gesprek over de modus partus plaats en wordt patiënte verwezen naar de keuzehulp VBAC (www.degynaecoloog.nl). Bij 34 weken vindt overname van de zorg plaats met een counselinggesprek waarbij de medische kansen en risico's worden besproken en wordt gekozen voor een vaginale proefbaring. Bij 40+3 wordt een inleiding gestart in verband met milde hypertensie en na

AROM volgt oxytocine bijstimulatie en epidurale pijnstilling. Rond de avond-overdracht wordt tijdens de uitdrijving bij een abnormaal CTG en een indaling op Hodge 3 gekozen voor termineren middels vacuümextractie. Na twee trachten zonder vordering en persistente bradycardie wordt besloten tot een spoedsectio waarbij een uterusruptuur wordt gediagnosticeerd. Een zoon wordt geboren met redelijke start (Apgar 5,7,9 en pH 7,05) en hij wordt opgenomen op de NICU. Moeder en kind worden op dag 5 in goede conditie ontslagen.

Bij de audit werden de volgende verbeterpunten gedocumenteerd: 1. suboptimale documentatie met name van proces gezamenlijke besluitvorming rondom keuze VBAC, 2. suggestie om tolkentelefoon te gebruiken bij counseling, 3. specifiek omtrent de uterusruptuur werd benoemd dat er onvolledige overdracht was rondom de dienstwissel waardoor niet alle teamleden alert waren dat het een patiënte met een eerdere sectio betrof.

Bespreking

Bijna 20 jaar geleden werden in een landelijke cohortstudie tussen 2004 en 2006 (LEMMoN-studie), 210 casussen van uterusruptuur gediagnosticeerd, met een incidentie van 5,9 per 10.000 zwangerschappen. Ruim 87% van deze vrouwen had een sectio in de obstetrische voorgeschiedenis en 70% had een spontane start van de baring. Inleiding, epidurale pijnstilling, niet-westerse achtergrond, abnormaal CTG en buikpijn waren geassocieerd met uterusruptuur.¹ Vanuit de PAN was uterusruptuur van 2017 tot en met 2019 een van de thema's.² In deze periode werden 114 casussen van uterusruptuur ge-audit in lokale audit teams met gemiddeld 40-60 deelnemers per audit. Van deze vrouwen was 97% multipara en had 94% een sectio in de obstetrische voorgeschiedenis. Bij de lokale audits werden 178 verbeterpunten en 200 aan-

bevelingen geïdentificeerd. In 6% van de verbeterpunten vond de lokale audit dat er sprake was van een zeer waarschijnlijke en in 18% een waarschijnlijke relatie tot de uitkomst uterusruptuur. Verbeterpunten betroffen inadequate communicatie en documentatie, vertragen in de diagnose uterusruptuur en suboptimaal management tijdens de baring. De aanbevelingen betroffen vijf categorieën: 1. organisatie van zorg, 2. scholing, 3. richtlijnen en protocollen, 4. documentatie en 5. communicatie. Specifieke aanbevelingen met betrekking tot het thema uterusruptuur betroffen 'speak up' bij vermoeden van een uterusruptuur, opschalen van zorg door een gynaecoloog te betrekken in de besluitvorming en het verbeteren van het herkennen van een afwijkend CTG, alle onderdelen van principes van Crew Resource Management en teamtraining (skills and drills).

Conclusie

De landelijke perinatale audit van uterusruptuur heeft belangrijke verbeterpunten en aanbevelingen opgeleverd die lokaal zijn geïmplementeerd. Zoals onze fictieve casus maar ook de oudere LEMMoN-studie en de recente landelijke audit laten zien, zijn belangrijke verbeterpunten het uitspreken van vermoeden van ruptuur (met zorg voor een veilige omgeving voor alle aanwezigen) en optimale communicatie met de zwangere, overdracht tussen zorgverleners, en adequate documentatie in het dossier.

Referenties

- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Uterine rupture in The Netherlands: a nationwide population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116:1069-78
- Rosman AN, van Dillen J, Zwart J, Overtoom E, Schaap T, Bloemenkamp K, van den Akker T. Lessons learned from the perinatal audit of uterine rupture in the Netherlands: A mixed-method study. *Health Sci Rep*. 2022;5:e664.



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

IETA-1-model voor endometriumcarcinoom

Onlangs publiceerde het internationale endometriale tumoranalyse (IETA) consortium hun vergelijkende data inzake de echografische bevindingen bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen met en zonder abnormaal vaginaal bloedverlies.¹ De IETA-1-studie was een prospectieve, multicentrische, observationele diagnostische studie waarbij patiënten met abnormaal vaginaal bloedverlies geïncludeerd werden.²

Bij premenopauzale vrouwen werd dit gedefinieerd als bloedverlies komende vanuit het corpus uteri dat afwijkt van de norm in duur, volume, frequentie en/of regelmaat. Bij postmenopauzale vrouwen werd abnormaal bloedverlies gedefinieerd als elke episode van bloedverlies bij vrouwen die geen hormonale substitutietherapie namen, en als iedere ongeplande, dan wel onverwacht hevige episode van bloedverlies bij hen die wel hormonale substitutietherapie namen. Teneinde de echografische kenmerken van incidentele endometriumpathologie (ofte toevulsbevindingen) te onderzoeken, rekruteerden de onderzoekers vrouwen zonder vaginaal bloedverlies in de IETA-3-studie.³ Het 'asymptomatische' cohort bestond uit vrouwen die zich aandienend voor routinematig gynaecologische controle, follow-up van niet-endometriumpathologie, fertiliteitsbehandeling of controle bij baarmoederverkalking of eierstokpathologie. De bevindingen werden beschreven volgens de IETA-terminologie.⁴ Alle patiënten ondergingen vervolgens een endometriumbiopsie of werden gedurende minstens één jaar poliklinisch én echografisch opgevolgd. Vanuit de data verzameld in de IETA-1-studie werd een multivariabel predictiemodel ontwikkeld voor vier mogelijke diagnostische eindpunten: 1) kwaadaardige endometriumpathologie (endometriumcarcinoom of endometriale intraepitheliale neoplasie), 2) endometriumatrofie, 3) intracavitare benigne afwijkingen (poliep, intracavitair myoma), 4) endometrium hyperplasie zonder atypie, endometritis en proliferatief of secretair endometrium.⁵

Het predictiemodel bestaat uit twee klinische (leeftijd en body mass index) en

zeven echoscopische variabelen ((on)zichtbaarheid van het endometrium, endometriumdikte, endometriumkleurenscore, aanwezigheid van endometriumcysten, niet-uniforme endometrium echogeniciteit, aanwezigheid van een hyperechogene rand ('bright edge'), aanwezigheid van een enkelvoudig dominant bloedvat). De resultaten van deze eerste (IETA-1)-studie, waarin het model werd ontwikkeld, waren veelbelovend, met een optimisme-gecorrigeerde oppervlakte onder de receiver operating characteristic (ROC)-curve (AUC) om benigne van maligne afwijkingen te onderscheiden van 0,88 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,85-0,91) en polytome discriminatie index (PDI) van 0,67 (95%-BI: 0,63-0,75) voor het onderscheid tussen de vier diagnostische eindpunten. Hierbij varieerde de AUC van 0,76 (95%-BI: 0,74-0,79) bij het onderscheid tussen poliep of myoom van endometritis, proliferatief en/of secretair endometrium tot 0,94 (95%-BI: 0,92-0,96) tussen atrofie en maligniteit.⁵ De recentste retrospectieve analyses binnen de IETA-3-studie tonen aan dat het model ook toepasbaar is bij vrouwen zonder abnormaal bloedverlies en dat het model, nóg beter dan de bepaling van endometriumdikte alleen, het onderscheid kan maken tussen zowel goed- en kwaadaardige endometriumpathologie als tussen goedaardige endometriumaafwijkingen onderling. De AUC van het IETA-1-model om goed- van kwaadaardige letsels te differentiëren was 0,81 (95%-BI: 0,73-0,89), de PDI 0,68 (95%-BI: 0,62-0,73). De AUC's tussen alle 'asymptomatische' goedaardige condities schommelde tussen 0,78 (95%-BI: 0,74-0,82) en 0,97 (95%-BI: 0,96-0,98).¹ Dit is beduidend beter dan wanneer enkel de endometriumdikte werd gebruikt om goed- van kwaadaardige pathologie te onderscheiden bij 'asymptomatische' vrouwen: AUC 0,62 (95%-BI: 0,52-0,73). Deze studie is de eerste externe validatie van een beloftevol mathematisch model dat klinici kan helpen bij het 'op maat' aanbieden van verdere behandelingsopties.

dr. R. Heremans, prof. dr. L. Wynants, prof. dr. D. Timmerman, prof. dr. T. Van den Bosch

Referenties

1. Heremans R, Wynants L, Valentin L, et al.; IETA consortium. Estimating risk of endometrial malignancy and other intracavitary uterine pathology in women without abnormal uterine bleeding using IETA-1 multinomial regression model: validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023. doi: 10.1002/uog.27530.
2. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:164-172. doi: 10.1002/uog.22109.
3. Heremans R, Van Den Bosch T, Valentin L, et al.; IETA Consortium. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 60:243-255. doi: 10.1002/uog.24910.
4. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:103-112. doi: 10.1002/uog.7487.
5. Wynants L, Verbakel JY, Valentin L, et al. The Risk of Endometrial Malignancy and Other Endometrial Pathology in Women with Abnormal Uterine Bleeding: An Ultrasound-Based Model Development Study by the IETA Group. *Gynecol Obstet Invest* 2022; 87:54-61. doi: 10.1159/000522524.

PLACEMTA: Hysteroscopische morcellatie versus curettage voor de verwijdering van zwangerschapsresten

Ongeveer 6% van de zwangerschappen wordt gecompliceerd door een zwangerschapsrest. Als expectatief beleid of medicamenteuze behandeling tekortschiet bij symptomatische patiënten, is chirurgische verwijdering aangewezen. Het doel van deze studie was het vergelijken van de kans op verklevingen in het cavum uteri tussen hysteroscopische morcellatie (HM) en echografisch geleide vacuümcurettage (EVA). De studie werd opgezet als een internationaal, multicenter, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). Vrouwen met een echografisch beeld

suggestief voor een zwangerschapsrest van 1 tot 4 centimeter werden uitgenodigd om deel te nemen aan de RCT.⁶ Als ze niet wensten deel te nemen vanwege een voorkeur voor een specifieke behandeloptie, werd hen gevraagd deel te nemen aan de observationele arm van de studie.⁷ Deze observationele arm liep gelijktijdig met de RCT en diende als externe validatie.

De primaire uitkomstmaat was het percentage verklevingen vastgesteld door een second-look hysteroscopie die na ten minste één menstruatie of een minimum van 8 weken na het verwijderen van de zwangerschapsrest plaatsvond. De secundaire uitkomsten omvatten onder andere complicaties, volledigheid van de verwijdering bij de second-look hysteroscopie en de noodzaak tot aanvullende behandeling.

De studie liet geen statistisch significant verschil zien in het optreden van verklevingen na HM van zwangerschapsresten (14,3%) vergeleken met EVA (20,6%).

Het aantal operatieve complicaties was ook niet verschillend tussen beide behandelingen, respectievelijk 5,5% en 5,0% voor HM en EVA.

HM leidde wel vaker tot volledige zwangerschapsrestverwijdering in één procedure dan EVA (respectievelijk 95% versus 82%). Dit verschil zou verklaard kunnen worden doordat HM plaatsvindt onder direct zicht. Onvolledige verwijdering van zwangerschapsresten zou kunnen leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van verklevingen als gevolg van herhaaldelijk ingrijpen, waarvan bekend is dat het risico op adhesies toeneemt.

Spontane expulsie van de zwangerschapsrest werd waargenomen bij 11,5% van de deelnemers die gerandomiseerd waren voor HM vergeleken met 5,8% voor EVA. Voor zover wij weten, is de kans op spontane expulsie in de wachtperiode tot aan de interventie niet eerder beschreven. Dit hoge percentage rechtvaardigt wellicht een lang interval tussen het einde van de zwangerschap en de operatieve behandeling.

Concluderend observeerde deze RCT geen statistisch significant verschil tussen HM en EVA in de ontwikkeling van verklevingen of complicaties na verwijdering van zwangerschapsresten. Wel werd waargenomen dat bij HM

vaker de zwangerschapsrest in één keer compleet werd verwijderd, wat resulteerde in minder heringrepen. Momenteel worden de reproductieve en obstetrische uitkomsten geanalyseerd. Daarnaast wordt de voorkeur van vrouwen onderzocht aan de hand van een discrete choice experiment.

L. Wagenaar en mede-auteurs

Referenties

6. Wagenaar LP, Hamerlynck TW, Radder CM, et al. Hysteroscopic morcellation vs. curettage for removal of retained products of conception: a multicenter randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2023 Dec;120(6):1243-1251
7. Wagenaar L.P., Van Vliet H.A.A.M., Radder C.M., et al. Operative hysteroscopy versus ultrasound-guided electric vacuum aspiration for removal of retained products of conception: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2023

Minder onnodig verwijderen van ovaria op kinderleeftijd

Ovariële afwijkingen op kinderleeftijd zijn meestal benigne en kunnen ovariumsparend behandeld worden. Uit de literatuur en de praktijk blijkt echter dat er nog te vaak een (onnodige) ovariëctomie verricht wordt, met name wanneer er geen (kinder- en adolescenten) gynaecoloog betrokken is bij de besluitvoering en/of ingreep.

Het aantal ovariëctomieën wat voor een (achteraf) benigne afwijking wordt gedaan kan sterk verminderd worden met gebruik van een algoritme dat preoperatief het risico inschat op een ovariële maligniteit. Dit concludeert een Amerikaanse (overigens geheel uit chirurgen bestaande) onderzoeksgroep in een recent gepubliceerd artikel in *JAMA*.⁸

Het algoritme werd multidisciplinair opgesteld door kinderchirurgen, kinderen adolescentengynaecologen, radiologen en oncologen gebaseerd op literatuur en klinische ervaring, en bevat naast anamnese en lichamelijk onderzoek aanvullende beeldvorming en tumormarkers. Kinderen en adolescenten tussen de 6 en 21 jaar werden geïncludeerd, waarbij op basis van de risico-inschatting zij een ovariumsparende ingreep of ovariëctomie ondergingen. In

de studie werden 519 patiënten geïncludeerd, waarvan 96 vóór implementatie van het algoritme en 318 na implementatie. Opvallend is dat maar liefst 50% zich presenteert met een ovariële torsie bij een 'simpele' laesie (waarbij overigens in 5% een ovariëctomie werd verricht). De overige patiënten werden beoordeeld volgens het algoritme en het overgrote merendeel bleek na chirurgie benigne te zijn (93,7%). Het percentage onnodig verrichte ovariëctomieën was vóór implementatie 16,1% en daalde na de invoering van het algoritme naar 8,4%; een significante reductie.

Deze studie toont wederom het belang van een multidisciplinaire beoordeling van een kind met een ovariële afwijking, waarbij naar ons idee de betrokkenheid van een (kinder- en adolescenten-) gynaecoloog essentieel is. Een algoritme voor diagnostiek en beleid helpt bij de differentiatie van benigne versus maligne afwijkingen en daarmee in het tegengaan van over- én onderbehandeling. In Nederland zijn nog geen duidelijke afspraken hoe hier mee om te gaan, maar de eerste stappen naar een nationaal protocol/ leidraad zijn gemaakt. Interessant: ook in Utrecht is een multidisciplinair algoritme ontwikkeld, wij zullen hierover binnenkort rapporteren/publiceren!

J. van Leeuwen en A.J. Goverde, kindergynaecologen UMC Utrecht

Referenties

8. Minneci P.C., Bergus K.C., Lutz C., et al. Reducing Unnecessary Oophorectomies for Benign Ovarian Neoplasms in Pediatric Patients. *JAMA*. 2023;330(13):1247-1254

