

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. Zij stelt zich als doel de leden van de NVOG en andere specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de gynaecologie, perinatologie en voortplantingskunde, op de hoogte te houden van nieuwe ontwikkelingen op deze deelterreinen. Het NTOG probeert haar doel te bereiken door middel van vaste rubrieken, columns, commentaren, wetenschappelijke artikelen, congresverslagen en themanummers.

De vereniging NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

Colofon

HOOFDREDACTIE

S.A. Scherjon, *hoofdredacteur*
M.P.M. Burger, *voorzitter deelredactie gynaecologie*
J. van Eyck, *voorzitter deelredactie perinatologie*
V. Mijatovic, *voorzitter deelredactie voortplantings-
geneeskunde*
P.C. Scholten, *namens de NVOG*
I.M.W. Ebisch, *namens de VAGO*

DEELREDACTIES

Gynaecologie

M.P.M. Burger

E.A. Boss
R.A.K. Samlal
F.W. Worst
D.M.V. Pelikan
J.A. Stoutjesdijk

Perinatologie

J. van Eyck

S.W.A. Nij Bijvank
S.V. Koenen
F.P.H.A. Vanderbussche
V. Mijatovic
R.M.F. van der Weiden
E. Slager

Voortplantingsgeneeskunde

R.M.F. van der Weiden
E. Slager

S.F.P.J. Coppus, *rubrieksredacteur NOBT*
G.H. de Wet, *redigeren abstracts*

REDACTIESECRETARIAAT NTOG

C.M. Laterveer
LUMC afdeling Verloskunde (K6-35)
Postbus 9600, 2300 RC Leiden
E-mail: nto@nvo.nl
Alle kopij dient ter beoordeling naar het redactie-
secretariaat te worden gezonden. Hier kunnen ook
de richtlijnen voor auteurs worden aangevraagd.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie,
Hendrik Figeeuweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Tel.: 023-5514888,
Fax: 023-5515522,
E-mail: info@dchg.nl

OPLAGE

1600 exemplaren, 10 x per jaar.

ABONNEMENTEN

Standaard € 190,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 286,- per jaar.
Losse nummers € 26,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van
abbonementen:
DCHG medische communicatie,
Hendrik Figeeuweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Tel.: 023-5514888,
Fax: 023-5515522,
E-mail: info@dchg.nl

Abbonementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari
t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij
uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk
wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van
tevooren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uit-
gave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen
in een geautomatiseerd gegevensbestand of open-
baar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij
electronisch, mechanisch, door fotokopieën, opna-
men of enige andere manier, zonder voorafgaande
schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op
zorgvuldige wijze en naar beste weten is samen-
gesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op
geen enkele wijze instaan voor de juistheid of vol-
ledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs
aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijk-
heid 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.nvog.nl

AFBEELDING OMSLAG

De vrouwenfiguur op de voorzijde is van de hand
van Amedeo Modigliani. ©Getty Images

ISSN 0921-4011

Inhoud

- 150 **Editorial**
S.A. Scherjon
- 151 **Inleiden van de baring bij onrijpe cervix**
M. Martens, M.J. Janssen en A.R.E. Versantvoort
- 156 **Reactie – Priming met ballonkatheter, meer dan een proefballonetje**
J.W. de Leeuw
- 158 **Ovariële zwangerschap, gediagnosticeerd na een mislukte inleiding voor een intra-uteriene vruchtdood**
T.J. De Greve en J.M.A. Pijnenborg
- 162 **Vragen over genetica in de preconceceptie zorg**
M.C. Cornel
- 165 **Een kraamvrouw met onbegrepen koorts en een pasgeborene met een onbegrepen tachycardie: tuberculose bij moeder en kind**
E.J.M. Lensen, H.H. van Heerbeek, H.J. Brackel en T.H.M. Hasaart
- 169 **Chinese acupunctuur bij ivf: zijn er aanwijzingen voor een positief effect?**
C.N.M. Renckens
- 174 **Reactie – Vergroot ivf zonder acupunctuur bij onverklaarde subfertiliteit de kans op het krijgen van een kind?**
B.W. Mol
- 175 **Focus – Komt een vrouw post partum met een voetschimmel bij de dokter**
W. Kolkman, Th.H.M. Plokker en K.W.M. Bloemenkamp
- 177 **PICO Bello – Wat is het effect van hulp bij het stoppen met roken tijdens de zwangerschap?**
L. Trügg en M. Oudijk
- 179 **Wat ons opvalt in de LVR2 – Perinatale sterfte (4): Bij nacht en ontij**
T. de Neef en A. Franx met medewerking van J.W.M. Hutten en G.P. Westert
- 183 **Reactie op artikel:
Wat ons opvalt in de LVR 2 - Epidurale analgesie en vaginale kunstverlossing**
E. Leushuis, A. Ravelli en J. van der Post
- 184 **Uit de Koepel Kwaliteit – Professionalisering van de NVOG-Richtlijnen: de aanpak**
C.F. la Chapelle, M.M. Wiegerinck, M. Wouters, T. van Barneveld, V. van Dooren en B.W. Mol
- 186 **Boekbespreking – Marinus Nathanaël de Broekert, heel- en vroedmeester**
P.E. Treffers
- 187 **NOBT**
S.F.P.J. Coppus

Realiteit

S.A. SCHERJON

Indrukwekkend was het om na 35 jaar weer op de Dresdner Altmarkt te zijn. In mijn herinnering een beklemmend plein, met alleen sombere, verfloze gebouwen, nog benadrukt door de naoorlogse sovjetarchitectuur en nu – volkomen tegenonvergesteld – een levendig en kleurrijk centrum. Waar toen nog de ruïne lag van de Frauenkirche, eens het monument herinnerend aan de vreselijke – beoogde – effecten van het bombardement op Dresden,¹⁻³ staat nu een volledig herstelde kerk, met de grootste stenen koepel ooit gebouwd. Een verbazingwekkend effect: het is de Frauenkirche, maar is het ook de Frauenkirche? Bij het herstel heeft men gebruik gemaakt van geblakerde stenen afkomstig uit de ruïne: alle stenen werden opgemeten, beschreven en gecatalogiseerd en daarna in grote rekken opgeslagen, om tijdens de opbouw zoveel mogelijk weer op de oude plaats te worden ingepast. Op de plek van de puinhopen, boven de kelders waar zo velen stierven, speelt die avond het filharmonisch orkest van Budapest: onder andere Wagner!

Dresden lijkt nu een rijke stad. Uitstekend openbaar vervoer, naast de goed onderhouden straten met opvallend veel nieuwe, maar ook dure auto's van 'oud Bundesländer' makelij. Behalve een enorme steun vanuit het rijke twee derde deel van het oude Duitsland aan het andere derde deel van het arme Duitsland heeft diezelfde economie



van Duitsland na de 'Wende', in de periode dat de economische groei al krimpende was, ook een blijvend voordeel ondervonden door de impuls, juist uitgaande van het economisch onderontwikkelde oostelijke deel. Hierbij komt nog de enorme culturele erfenis die het oude Westen in de schoot geworpen kreeg, indrukwekkend goed bewaard tijdens de oorlogsjaren in vele verschillende depots. Een erfenis die na 1955 weer terugkeerde vanuit Moskou, toen men daar ten onrechte voor zeker aannam dat Duitsland altijd gedeeld zou blijven.

Opvallend is dat, hoewel het lijkt alsof er grote politieke beslissingen rondom 'de Wende' genomen moesten worden, dat toen niet echt gebeurd is. De omwenteling kwam voor iedereen, vooral bij de Oost Duitsers, volkomen onverwacht. Daarbij vreesde men direct dat – ondanks Gorbatsjov – de Russen het tij zouden willen keren, net zoals in 1953. Toen dat niet gebeurde, kon Kohl niets anders dan het vieren als een belangrijke politieke overwinning. Alles lijkt veel meer opgekomen vanuit de bevolking zelf, zoals de beweging om de Frauenkirche in

haar oude eer en luister te herstellen. Ook om het centrum van Dresden te herbouwen in haar oude, vooroorlogse Romantische bouwstijl, wat onecht aandoet.

Toch zijn de littekens groot; juist niet alleen de zichtbare littekens van de steden. Ik vroeg hoe het leven geweest was aan het oudere echtpaar dat ik al zo lang ken en dat hun kinderen in die tijd opgevoed heeft. Of bijvoorbeeld de sfeertekening in de film *Das Leben der Anderen* (2006) klopte. "Zo was het", erkenden zij, met in hun antwoord geen enkele twijfel. "Op school vroeg men de kinderen wie de gespeelde muziek herkende"; waartussen ook de beginmelodie van een West-Duits radioprogramma, om daarmee uit te vinden welke ouders daar op afstemden.

Dat je niemand kon vertrouwen speelde in alles en ook in de opvoeding van je eigen kinderen mee. Dat je in de opvoeding niet volledig op elkaar kon en mocht vertrouwen, speelde het echtpaar nu nog steeds parten; een beklemmende realiteit.

- 1 Kurt Vonnegut. *Slaughterhouse-five* (1969).
- 2 Harry Mulisch. *Het Stenen bruidsbet* (1959).
- 3 Andrew Roberts. *The Storm of War. A new history of the second world war* (2009).

Inleiden van de baring bij onrijpe cervix

Foleykatheter in combinatie met extra-amniotische PGE2-gel versus intravaginale PGE2-gel

M. MARTENS, M.J. JANSSEN EN A.R.E. VERSANTVOORT

INTRODUCTIE

Een groot deel van de partus wordt ingeleid. In het geval van een onrijpe cervix wordt in Nederland een scala aan methoden gebruikt. De combinatie van twee methoden lijkt effectiever dan een enkele. De foleykatheter in combinatie met extra-amniotische prostaglandine-gel leidt, in vergelijking met alleen intravaginale prostaglandine-gel, tot een kortere partus zonder meer sectiones caesareae te veroorzaken.

INLEIDING

In 2008 werd in Nederland 23,1% van de partus in de tweede lijn ingeleid.¹ Bij een rijpe cervix wordt ingeleid door middel van amniotomie en oxytocine. Bij een onrijpe cervix (bishopscore ≤ 5) is de kans klein dat amniotomie en oxytocine binnen aanzienlijke tijd tot een vaginale bevalling zullen leiden.² In die gevallen zal de inleiding gestart worden met het rijpen van de cervix; dit wordt priming genoemd. Er zijn farmacologische en mechanische methoden om priming van de cervix te realiseren. De NVOG-richtlijn Inductie van de baring doet geen aanbeveling over de meest geschikte methode van inleiden bij een onrijpe cervix.³ Er worden in Nederland vele verschillende methoden toegepast bij het inleiden bij een onrijpe cervix.⁴ De meest gebruikte methode is de toediening van intravaginale prostaglandine-E2-gel (Prostin®). Andere methoden zijn: intracervicale prostaglandine-E2-gel (Prepidil®), vaginaal toedieningssysteem met prostaglandine E2 (Propess®) en prostaglandine-E1-tabletten (misoprostol). In

een drietal klinieken wordt een foleykatheter gecombineerd met prostaglandine-E2-gel. De foleykatheter is een mechanische manier van inleiden waarbij de ballon van de katheter transcervicaal ingebracht wordt en vervolgens wordt gevuld. De foleykatheter lijkt een effectieve en veilige manier van priming.⁵⁻⁸ Als de foleykatheter gecombineerd wordt met extra-amniotische prostaglandine-E2-gelinfusie lijkt dit te leiden tot een effectievere priming, snellere partus en minder oxytocinegebruik.⁹ In de Nederlandse klinieken wordt de foleykatheter gecombineerd met extra-amniotische doses prostaglandine-E2-gel. Daar waar deze techniek wordt toegepast bestaat de indruk dat vrouwen sneller bevallen. Deze retrospectieve studie werd opgezet om dit vermoeden te toetsen. De hypothese is dat bij het inleiden van de baring bij een onrijpe cervix een transcervicale foleykatheter in combinatie met extra-amniotische prostaglandine-E2-gel leidt tot een snellere partus in vergelijking met intravaginale prostaglandine-E2-gel. Daarnaast is de hypothese dat de maternale en neonatale uitkomsten gelijk zijn.

METHODEN

In de periode van januari 2007 tot januari 2009 werden in het Maasziekenhuis Pantein Boxmeer (MPB) en in het Ziekenhuis Bernhoven Veghel (ZBV) van alle patiënten bij wie de baring werd ingeleid en bij wie sprake was van een onrijpe cervix retrospectief data verzameld. Exclusiecriteria waren: sectio caesarea in de anamnese, meerling, andere ligging dan hoofdligging en

IUVD. In beide klinieken worden de werkzaamheden door gynaecologen en klinische verloskundigen gedaan. De verloskundigen zijn 24 uur per dag aanwezig. Er worden vergelijkbare aantallen partus en inleidingen per jaar gedaan.

In de twee klinieken werden verschillende methoden van priming toegepast. Bij alle patiënten in het MPB werd gebruikgemaakt van een transcervicale foleykatheter in combinatie met extra-amniotische prostaglandine-E2-gel (PGE2-gel). De katheter werd door de cervix ingebracht en gevuld met 40 cc aquadest. Na een halfuur variabel CTG werd de PGE2-gel Prepidil® via de katheter ingebracht; de gel werd gestuwd met 50 cc lucht. De standaarddosering was 0,5 mg. Bij alle patiënten in het ZBV werd gebruikgemaakt van intravaginale PGE2-gel. De PGE2-gel Prostin® werd ingebracht in de fornix posterior. De standaarddosering was 2 mg. In beide klinieken werd maximaal twee keer per dag een dosis PGE2-gel gegeven, met een minimaal interval van vier uur. In beide klinieken werd in principe na vier uur het VT herhaald. Naar inzicht van de behandelaar werd afgewacht, een volgende dosis PGE2-gel gegeven of amniotomie verricht. De foleykatheter werd tot spontane expulsie in situ gelaten.

Van de beide groepen werden de volgende gegevens verzameld:

- Patiëntkarakteristieken: maternale leeftijd; amenorroe; pariteit; neonataal geboortegewicht.
- Verloop van de baring: partusduur, gedefinieerd als tijd tussen eerste interventie en geboorte van de neonaat; aantal giften PGE2-gel; gebruik van oxytocine.

- Uitkomsten van de baring: wijze van partus (onderverdeeld in spontaan vaginaal, vacuümextractie en sectio caesarea); indicatie voor kunstverlossing; gebruik van pijnstilling; fluxus post partum; maternale en neonatale infectie; maternale en neonatale opnameduur; verdenking foetale nood, wanneer gediagnosticeerd in het partusverslag; meconiumhoudend vruchtwater; apgar-scores na één en vijf minuten; asfyxie, gedefinieerd als navelstrengarterie-pH < 7,10.

De statistische analyse werd verricht met behulp van SPSS versie 15.0.1. Voor continue data werd gebruikgemaakt van de student-t-test of de mann-whitney-U-toets. Voor nominale data werd gebruikgemaakt van de χ^2 -toets, in geval van kleine aantallen werd gebruikgemaakt van de fisher-exacttest. Een tweezijdige p-waarde van < 0,05 werd beschouwd als significant.

RESULTATEN

Tussen januari 2007 en december 2008 werden in het MZB en het ZBV 847 baringen ingeleid waarvan 498 door middel van priming.¹ De totale studiegroep bevatte 448 patiënten: 221 in de foley/PGE2-groep (groep A) en 227 in de PGE2-groep (groep B). Patiënten werden geëxcludeerd bij sectio caesarea in de voorgeschiedenis (n = 23), geen foleykatheter of PGE2-gel (n = 13), gemelli (n = 7), IUVD (n = 3), ontbrekende data (n = 3) en stuitligging (n = 1).

De karakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Beide groepen waren vergelijkbaar voor leeftijd, amenorroe en pariteit. Het geboortegewicht was significant lager in groep A; dit was een verschil van 110 gram (p = 0,04). Met uitzondering van serotiniteit en electieve inleiding waren indicaties voor inleiding in beide groepen gelijk (tabel 2). In groep B kwamen serotiniteit (p = 0,05) en electieve inleiding (p < 0,01) vaker voor. In totaal was bij 66 patiënten sprake van een combinatie van twee indicaties voor inleiding; bij vier patiënten was zelfs sprake van een combinatie van drie indicaties.

In tabel 3 zijn de kenmerken van de partus weergegeven. De gemiddelde partusduur was 11 uur en

	katheter/PGE2	PGE2	p-waarde
Leeftijd	30,7 (19-44)	30,8 (18-42)	0,73
Amenorroe	39,4 (32,9-42,4)	39,7 (33,0-42,1)	0,17
Primipariteit	131 (59,3%)	115 (50,7%)	0,07
Geboortegewicht	3287 (1635-4990)	3397 (1560-4780)	0,04

Tabel 1. Karakteristieken.

	katheter/PGE2	PGE2	p-waarde
Hypertensie*	82 (37,1%)¶	75 (33,0%)	0,37
Serotiniteit†	41 (18,6%)	60 (26,4%)	0,05
Diabetes‡	10 (4,5%)	8 (3,5%)	0,59
IUGR	15 (6,8%)	15 (6,6%)	0,93
Foetale conditie#	9 (4,1%)	9 (4,0%)	0,95
Oligohydramnion	21 (9,5%)	12 (5,3%)	0,09
Electief	7 (3,2%)	27 (11,9%)	<0,01
Overig	72 (32,6%)	59 (26,0%)	0,13

Tabel 2. Indicaties voor inleiding.

* Hypertensie, PE en HELLP. † Amenorroe \geq 41 weken. ‡ Diabetes gravidarum en diabetes mellitus. # Suboptimaal CTG en minder leven voelen. ¶ Totale percentages zijn meer dan 100%, bij sommige patiënten was sprake van meerdere indicaties voor de inleiding.

	Katheter/PGE2	PGE2	p-waarde
Partusduur	11:11* (0:55-60:20)	14:35 (1:37-61:28)	< 0,01
Partus <24 uur	205 (92,8%)	190 (84,1%)	< 0,01
Aantal giften PGE2	1,1 \pm 0,5	1,5 \pm 0,8	< 0,01
Oxytocine	80 (36,2%)	120 (52,9%)	< 0,01
Vacuümextractie	32 (14,5%)	21 (9,3%)	0,06
Sectio caesarea	42 (19,0%)	35 (15,4%)	0,33

Tabel 3. Kenmerken partus.

* In uur:minuten

	Katheter/PGE2	PGE2	p-waarde
Foetale nood	48 (64,9%)*	34 (60,8%)	0,97
NVO†	20 (27,0%)	15 (26,8%)	0,87
NVU‡	20 (27,0%)	19 (33,4%)	0,31
Intra-uteriene infectie	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1,00
Schouderdystokie	1 (1,4%)	1 (1,8%)	1,00
Mislukte vacuümextractie	2 (2,7%)	1 (1,8%)	1,00
Afwijkende ligging	5 (6,8%)	1 (1,8%)	0,40
Uitgezakte navelstreng	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0,51
Bloederig vruchtwater	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1,00
Fors vaginaal bloedverlies	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1,00
Uitputting	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0,42

Tabel 4. Indicaties voor kunstverlossing.

* Totale percentages zijn meer dan 100%, bij sommige patiënten was sprake van meerdere indicaties voor de kunstverlossing. † Niet vorderende ontsluiting. ‡ Niet vorderende uitdrijving.

11 minuten in groep A en 14 uur en 35 minuten in groep B. Dit is een significant verschil van 3 uur en 24 minuten (95%-BI 1:38-5:06, p < 0,01). In groep A bevielen significant meer patiënten binnen 24 uur (92,8% versus 84,1%,

p < 0,01). Bij vier patiënten in groep B was het VT na twee dagen primen nog zo ongunstig dat besloten werd tot enkele rustdagen. Bij één van deze patiënten werd na een tweede onsuccesvolle inleiding en enkele rustdagen besloten tot

een primaire sectio caesarea. Deze onsuccesvolle inleidingen en rustdagen zijn niet meegenomen in de berekening van de totale partusduur. Gedurende de priming waren in groep B meer giften PGE2-gel nodig (1,1 versus 1,5, $p < 0,01$). In het verdere verloop van de partus werd in groep B vaker oxytocine gebruikt (36,2% versus 52,9%, $p < 0,01$). Er was geen significant verschil in het aantal partus door middel van vacuümextractie of sectio caesarea. De meest voorkomende indicaties voor een kunstverlossing waren: foetale nood, niet-vorderende ontsluiting en niet-vorderende uitdrijving (tabel 4). Deze indicaties verschilden niet significant tussen beide groepen. In totaal was bij 37 patiënten sprake van een combinatie van twee indicaties voor de kunstverlossing; bij drie patiënten was er zelfs sprake van een combinatie van drie indicaties. De maternale en neonatale uitkomsten zijn weergegeven in tabel 5. Ter pijnstilling tijdens de partus werd gebruikgemaakt van pethidine, epidurale anesthesie en prometazine. In beide groepen was even vaak pijnstilling gewenst. Maternaal werden een aantal malen tekenen van infectie gezien, namelijk koorts, verhoogde ontstekingsparameters en sepsis. Ook neonataal werden een aantal malen tekenen van infectie gezien, namelijk koorts, verhoogde ontstekingsparameters en intra-uteriene infectie. Dit was, zowel maternaal als neonataal, niet verschillend in beide groepen. In groep A kwam significant vaker fluxus post partum voor (10,4% versus 3,5%, $p < 0,01$). In geval van een fluxus post partum was het gemiddelde bloedverlies in groep A 1735 ml (1000-3700 ml) versus 1675 ml (1000-3000 ml) in groep B. Dit was geen significant verschil. De maternale en neonatale opnameduur was gelijk in beide groepen. Er was geen significant verschil in verdenking op foetale nood, apgarscores en asfyxie. In groep B was vaker sprake van meconiumhoudend vruchtwater (8,6% versus 15,9%, $p = 0,02$).

BESCHOUWING

Het doel van dit retrospectieve onderzoek was te onderzoeken of inleiden bij een onrijpe cervix met

	Katheter/PGE2	PGE2	p-waarde
<i>Maternaal</i>			
- pijnstilling*	107 (48,4%)	119 (52,4%)	0,37
- infecties [†]	8 (3,6%)	4 (1,8%)	0,30
- fluxus post partum [‡]	23 (10,4%)	8 (3,5%)	0,00
	1735 ml (1000-3700)	1675 ml (1000-3000)	
- opnameduur [#]	2,2 (1-12) [‡]	2,3 (1-19)	0,65
<i>Foetaal</i>			
- foetale nood	62 (28,1%)	52 (22,9%)	0,22
- apgarscore na 1 min	8,6 (2-10)	8,5 (2-10)	0,56
- apgarscore na 5 min	9,7 (6-10)	9,6 (2-10)	0,28
- asfyxie [¶]	7 (3,2%)	14 (6,2%)	0,23
- MHVW [§]	19 (8,6%)	36 (15,9%)	0,02
- infecties [§]	6 (2,7%)	3 (1,3%)	0,30
- opnameduur	2,2 (1-17) [#]	2,6 (1-24)	0,51

Tabel 5. Maternale en neonatale uitkomsten.

* Pethidine, epidurale anesthesie, promethazine. [†] Koorts, verhoogde ontstekingsparameters, sepsis. [‡] ≥ 1000 ml bloedverlies. [#] In dagen. [¶] Navelstrengarterie pH $< 7,10$. [§] Meconiumhoudende vruchtwater. [§] Koorts, verhoogde ontstekingsparameters, intra-uteriene infectie.

een foleykatheter in combinatie met extra-amniotische PGE2 resulteert in een snellere partus met vergelijkbare maternale en neonatale uitkomsten. Beide groepen waren vergelijkbaar voor leeftijd, amenorroe en pariteit. Het geboortegewicht was niet vergelijkbaar tussen beide groepen. In groep A was het geboortegewicht 110 gram lager. Hoewel dit een klein verschil is, is het wel significant. Een lager geboortegewicht zou mogelijk een gemakkelijkere partus tot gevolg kunnen hebben. De indicaties voor inleiding waren in beide groepen niet helemaal vergelijkbaar. In groep B was er vaker sprake van een electieve inleiding en van serotiniteit. Wij hebben geen evidence kunnen vinden waaruit blijkt dat in deze gevallen de partus een langduriger beloop heeft. In beide groepen werden verschillende soorten PGE2-gel gebruikt, namelijk Prepidil[®] en Prostin[®]. Milchev et al. concluderen dat er geen verschil is tussen beide middelen met betrekking tot effectiviteit, veiligheid en uitkomst van zwangerschap in een groep van serotiene patiënten.¹⁰ De belangrijkste uitkomstmaat in dit onderzoek was de totale tijdsduur van de partus. In groep A was de partusduur gemiddeld 11 uur en 11 minuten versus 14 uur en 35 minuten in groep B. Dit is een significant verschil van 3 uur en 24 minuten ($p < 0,01$). Hoewel dit verschil statistisch significant is, kan men zich afvragen of het verschil klinisch relevant is. Klinisch is het voornamelijk

van belang om te kijken hoeveel patiënten binnen 24 uur bevallen. In groep A was significant vaker sprake van een partus binnen 24 uur (92,8% versus 84,1%, $p < 0,01$). Tijdens de partus was in groep A minder PGE2-gel nodig. In groep A was het gebruik van oxytocine minder vaak nodig. Dit onderzoek heeft niet gedocumenteerd of oxytocine werd gebruikt in de ontsluitings- of uitdrijvingsfase. In beide groepen waren maternale en neonatale uitkomsten gelijk met betrekking tot het gebruik van pijnstilling, het optreden van infecties, de verdenking op foetale nood, apgarscores, asfyxie en de opnameduur. Sectio caesarea en vacuümextractie kwamen in beide groepen vergelijkbaar vaak voor. In groep A werd vaker een fluxus post partum gezien (10,4% versus 3,5%, $p < 0,01$). De gemiddelde hoeveelheid bloedverlies in geval van een fluxus was in beide groepen vergelijkbaar. Dit verschil in fluxus post partum leidde niet tot een langere opnameduur. Wij hebben geen ander onderzoek kunnen vinden dat fluxus post partum als uitkomstmaat heeft meegenomen. Wel vonden Niromanesh et al. bij hun vergelijking tussen de foleykatheter en vaginale PGE2-tabletten bij 99 patiënten een percentage van 44,4% intrapartumbloedingen bij gebruik van de foleykatheter. De klinische consequenties worden niet beschreven.⁶ Dalui et al. vergeleken bij 100 patiënten de foleykatheter met intracervicale PGE2-gel. Zij von-

den bij gebruik van de foleykatheter in 4% van de gevallen intrapartumbloedingen, zonder klinische consequenties.⁵ Prager et al. vergeleken bij 592 patiënten vaginale dinoproston, vaginale misoprostol en de foleykatheter. Zij vonden geen significant verschil in het totale bloedverlies post partum.¹¹

In groep B was er vaker sprake van meconiumhoudend vruchtwater. Echter aangezien foetale nood en een slechte start niet vaker voorkwamen, blijkt het in de onderzoekspopulatie geen relevant verschil. In deze studie is ook getracht te kijken naar de bishopscore en naar de mate van hyperstimulatie. Echter de bishopscore was retrospectief moeilijk te herleiden omdat het VT vaak niet volledig was gedocumenteerd. Daarbij was er een verschil tussen de verschillende behandelaren en de klinieken in het algemeen. De verkregen bishopscores zijn ons inziens te onbetrouwbaar om een vergelijking tussen beide groepen te kunnen maken. Ook de documentatie van hyperstimulatie bleek dermate inconsequent dat ook hier geen vergelijking tussen beide groepen kan worden gemaakt. Tot slot moet worden vermeld dat voor men een foleykatheter inbrengt men zich altijd moet vergewissen van de placentaalokalisatie. Serieuze complicaties kunnen optreden bij een placenta praevia marginalis of een laagliggende placenta.

Door de opzet van deze studie is het gevonden verschil mogelijk niet alleen toe te schrijven aan de twee verschillende methoden maar ook aan de twee verschillende klinieken. Hoewel beide klinieken op het eerste oog vergelijkbaar lijken in grootte en personele bezetting kunnen twee groepen klinici er andere gewoontes op nahouden. Dit verschil kon niet worden omzeild maar mag ook niet uit het oog worden verloren.

CONCLUSIE

De combinatie van een foleykatheter met extra-amniotische PGE2-gel leidt, in vergelijking met intravaginale PGE2-gel, tot een kortere gemiddelde partusduur en meer bevallingen binnen 24 uur. Het gevonden verschil is echter minder groot dan klinische observatie deed vermoeden. Het aantal sectiones caesareae is gelijk. De maternale en neonatale uitkomsten zijn gelijk, behalve dat fluxus post partum bij het gebruik van de foleykatheter vaker optrad. Het controleren van de placentaalokalisatie is een belangrijk aandachtspunt bij het gebruik van de foleykatheter. De grootste tekortkoming van deze studie is de retrospectieve opzet in twee verschillende klinieken. Dit heeft geleid tot twee groepen die niet geheel vergelijkbaar zijn. Een RCT zou beter vergelijkbare groepen geven zodat er hardere conclusies over de effectiviteit en veiligheid van deze methode getrokken kunnen worden. Bij een prospectief onderzoek kan ook de bishopscore betrouwbaar worden vergeleken. Momenteel is in Nederland de Probaat-studie van start gegaan waarin de foleykatheter vergeleken wordt met intravaginale PGE2-gel. Ons inziens zou een aanvullende tak in deze studie, met daarin de combinatie van een foleykatheter en PGE2-gel, waardevol zijn.

Literatuur

1. Stichting Perinatale Registratie Nederland, *Praktijk Analyse*, 2008.
2. Vrouwenraets FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG, et al. Bishop Score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005;105:690-7.
3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn*

Inductie van de baring, 2006.

4. Reijers MAM, Dijksterhuis MGK, Leeuw JW de. Hoe wordt in Nederland ingeleid bij een onrijpe cervix? *NTOG* 2009;122:142-5.
5. Dalui R, Suri V, Ray P, Gupta I. Comparison of extraamniotic Foley catheter and intracervical prostaglandin E 2 gel for preinduction cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:362-7.
6. Niromanesh S, Mosavi-Jarrahi A, Samkhaniani F. Intracervical Foley catheter balloon versus prostaglandin in preinduction cervical ripening. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;81:23-7.
7. Sherman DJ, Frenkel E, Tovbin J, Arieli S, Caspi E, Bukoversusky I. Ripening of the unfavorable cervix with extraamniotic catheter balloon: clinical experience and review. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:621-7.
8. Ghezzi F, Massimo F, Raio L, Di Naro E, Balestreri D, Bolis P. Extra-amniotic Foley catheter and prostaglandin E(2) gel for cervical ripening at term gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:183-7.
9. Sherman DJ, Frenkel E, Pansky M, Caspi E, Bukoversusky I, Langer R. Balloon cervical ripening with extra-amniotic infusion of saline or prostaglandin e2: a double-blind, randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2001;97:375-80.
10. Milchev N, Pehlivanov B, Paskaleva V, Velchev G, Gurova A. Prostaglandin E2 in preinduction cervical ripening in postdate pregnancy. *Folia Med* 1999;41:81-5.
11. Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOG* 2008;115:1443-50.

SAMENVATTING

Doel: Het vergelijken van de effectiviteit en veiligheid van de foleykatheter in combinatie met extra-amniotische PGE2-gel en intravaginale PGE2-gel bij het inleiden van baring bij een onrijpe cervix.

Opzet: Retrospectieve studie met controlegroep.

Methoden: Data werden verzameld van alle patiënten waarbij de baring werd ingeleid bij een onrijpe cervix, in het Maasziekenhuis Pantein Boxmeer (MPB) en Ziekenhuis Bernhoven Veghel (ZBV), in de periode tussen januari 2007 en januari 2009. In het MPB werd een foleykatheter door de cervix ingebracht en gevuld met 40cc aquadest. Vervolgens werd een dosis van 0,5 mg intracervicale prostaglandine-E2-gel (Prepidil®) door de katheter ingebracht. In het ZBV werd een dosis van 2 mg intravaginale prostaglandine-E2-gel (Prostin®) vaginaal ingebracht in de fornix posterior. Bij beide methoden werd de PGE2-gel met een interval van vier uur toegediend, met een maximum van twee keer per dag.

Resultaten: In totaal werden 448 patiënten geïncludeerd, 221 in groep A (MPB) en 227 in groep B (ZBV). De gemiddelde partusduur was 11 uur en 11 minuten als gebruik werd gemaakt van de katheter en 14 uur en 35 minuten als gebruik werd gemaakt van de vaginale gel ($p < 0,01$), 92,8% beviel binnen 24 uur in vergelijking met 84,1% ($p < 0,01$). Het aantal sectiones caesareae en vacuümextracties verschilden niet significant. De maternale en neonatale uitkomsten, zijnde gebruik van pijnstilling, infectie, verdenking foetale nood, apgarscore, asfyxie en opnameduur, waren gelijk. Fluxus post partum kwam vaker voor als gebruik

werd gemaakt van de katheter, 10,4% versus 3,5% ($p < 0,01$).

Conclusie: De combinatie van de foleykatheter met extra-amniotische PGE2-gel leidt tot een kortere gemiddelde partusduur en meer bevallingen binnen 24 uur, in vergelijking met intravaginale PGE2-gel. Maternale en neonatale uitkomsten zijn gelijk, met uitzondering van meer fluxus post partum bij het gebruik van de foleykatheter.

TREFWOORDEN

inleiding, priming, onrijpe cervix, foleykatheter, prostaglandinegel

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy and safety of Foley catheter in combination with extra-amniotic prostaglandin gel and intravaginal prostaglandin gel in the induction of labour with unfavorable cervix.

Design: Retrospective study with control group.

Method: Data were collected from all patients in whom labour was induced with unfavorable cervix in Maasziekenhuis Pantein Boxmeer (MPB) and Ziekenhuis Bernhoven Veghel (ZBV), in the period between January 2007 and January 2009. In MPB a Foley catheter was administered through the cervix and filled with 40cc of aquadest. A dose of 0,5 mg Prepidil was inserted through the catheter. In ZBV a dose of 2 mg Prostin was vaginally inserted in the fornix posterior. In either method the prostaglandin gel was given with an interval of four hours, with a maximum of two times a day.

Results: A total of 448 patients were included, 221 in group A and 227 in group B. The median time of labor was 11:11 hours when using the catheter

and 14:35 hours when using the vaginal gel ($p < 0,01$), 92,8% delivered within 24 hours compared to 84,1% ($p < 0,01$). The rate of caesarean sections and vacuum extractions did not differ significantly. Maternal and neonatal outcome regarding pain medication, infection, fetal distress, Apgar score, asphyxia and hospital stay were equal. Postpartum haemorrhage was more frequent when using the catheter, 10,4% compared to 3,5% ($p < 0,01$).

Conclusion: The combination of a Foley catheter and extra-amniotic prostaglandin gel leads to a shorter time of labor and more births within 24 hour, compared to intravaginal prostaglandin gel. Maternal and neonatal outcomes are equal, with exception of more postpartum haemorrhage when using the Foley catheter.

KEYWORDS

induction, priming, unfavorable cervix, Foley catheter, prostaglandin gel

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEURS

Martje Martens, destijds coassistent, afdeling Gynaecologie, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

M.J. Janssen, gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Maasziekenhuis Pantein, Boxmeer

A.R.E. Versantvoort, gynaecoloog, afdeling Gynaecologie en Verloskunde-Ziekenhuis Bernhoven, Veghel

CORRESPONDENTIEADRES

Martje Martens

Telefoon: 06-24807854

E-mail: martje_martens@hotmail.com

Priming met ballonkatheter, meer dan een proefballonetje

J.W. DE LEEUW

Nog in mijn assistententijd werd, in de academische kliniek waar ik mijn opleiding volgde, een bevalling ingeleid bij een primigravida met een onrijpe cervix.

Rijping werd destijds uitgevoerd met 0,5 mg intracervicale prostaglandine (PGE₂)-gel. Na drie dagen priming werd de behandelende gynaecoloog toch wel ongeduldig en mompelde al iets over het doen van een sectio in de middag...

In mijn agnio-tijd, zo heette dat toen nog, had ik echter ervaring opgedaan met rijpen met een transcervicaal geplaatste foleykatheter met PGE₂-gel die door de katheter werd opgespoten.

Jong en onbezonnen heb ik toen de patiënte gezegd dat we misschien maar eens iets anders moesten proberen en heb haar met katheter én gel behandeld.

Diezelfde middag beviel ze vaginaal van een gezond kind.

Bij de middagoverdracht werd nog geïnformeerd hoe het met de moeizame priming ging en de verbazing was dan ook groot dat zij zo vlot bevallen was.

De aanwezige chef was echter *not amused* toen hij van mijn actie hoorde en vond het volledig onverantwoord om op deze manier te primen omdat hiermee veel meer hyperstimulatie op zou treden.

Inmiddels zijn we een jaar of vijftien verder en nog steeds is priming met een foleykatheter én extra-amniotische gel een methode die maar in zeer weinig klinieken gebruikt wordt.

Volgens Reijers et al. zijn er in Nederland maar drie klinieken die deze methode gebruiken.¹ Zelf heb ik tot volle tevredenheid gedurende meer dan vijftien jaar met deze methode gewerkt. Martens et

al hebben in dit nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie* aandacht gevraagd voor deze methode van primen door middel van een onderzoek waarbij er een vergelijk gemaakt wordt met vaginale prostaglandinegel.

Uit dit onderzoek blijkt dat na priming met catheter én extra-amniotische PGE₂-gel het aantal gevallen van foetale nood, sectio caesarea et cetera niet duidelijk anders is dan na intravaginale PGE₂-gel alleen, en nog sterker, niet uit de pas loopt met wat gebruikelijk is.

Nu is er methodologisch best het één en ander aan te merken op dit onderzoek, maar het is wel het eerste Nederlandse onderzoek waarbij deze methode beschreven wordt. Het is gezien de recrutering uit twee verschillende klinieken zeer de vraag of de groepen goed te vergelijken zijn en de retrospectieve opzet maakt dat beoordeling van eventuele opgetreden hyperstimulatie niet mogelijk is.

Verder heb ik de vraag welk deel van de interventie de belangrijkste bijdrage levert aan de priming: de foleykatheter of de PGE₂-gel. Het totale volume van de gel is niet groot en we weten niet hoeveel hiervan door de katheter gaat en extra-amniotisch terecht komt!

Priming met behulp van een foleykatheter alleen is een methode die de laatste jaren wel vaker beschreven is, maar desondanks nog weinig navolging heeft gekregen. Zelf denk ik dat dit onder andere komt omdat deze methode bewerkelijker lijkt dan het gebruik van intravaginale PGE₂-gel én de angst om een corpus alienum extra-amniotisch te plaatsen met mogelijk meer infecties tot gevolg.

De Cochrane review uit 2009 laat zien dat primen met een foleykatheter gepaard gaat met een lager risico op hyperstimulatie dan primen met de drie meest gebruikte methoden; intravaginale PGE₂-gel, intracervicale gel of misoprostol.² Tegelijkertijd is de effectiviteit van primen met een katheter ten opzichte van primen met prostaglandines volgens de auteurs van deze review (nog) niet te beoordelen.

Recent zijn echter twee goede RCT's verschenen die nog niet door de Cochrane reviewers beoordeeld zijn. Prager et al. vergeleken primen met een transcervicale ballonkatheter met primen door middel van vaginale PGE₂-gel of misoprostol. Het interval tussen de start van priming en de bevalling was in de kathetergroep significant korter dan in beide andere groepen, terwijl de maternale en neonatale uitkomsten gelijk waren.³

Pennell et al. vergeleken priming met behulp van vaginale PGE₂-gel met priming door middel van een foleykatheter en met priming met een speciale katheter met een dubbel ballonsysteem. Het interval tussen de start van priming was het langst in de groep met het dubbel ballonsysteem en gelijk in de beide andere groepen.

Opvallend was wel dat ook hier hyperstimulatie significant vaker gemeld werd in de PGE₂-groep.⁴

Sinds begin 2009 loopt in Nederland binnen de structuur van Obstetrisch Consortium het PROBAAT-onderzoek (*Prostaglandin or Balloon for induction of labour At Term*). Doel van het onderzoek is om de effectiviteit van de ballonkatheter te vergelijken met die van prostaglandines bij priming van de

cervix. In dit onderzoek worden in de controlegroep vrouwen geïncludeerd met vaginale PGE₂-gel (Prepidil®), vaginaal PGE₂-systeem 10 mg (Propess®) en misoprostol. Primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is het percentage sectio caesarea in beide groepen. Maternale en neonatale morbiditeit en kosteneffectiviteit zijn secundaire eindpunten.

Binnen 15 maanden zijn in 21 ziekenhuizen bijna 1200 vrouwen geïncludeerd voor dit onderzoek en is hiermee de inclusie voltooid. Hiermee is dit, qua inclusie, één van de meest succesvolle trials van het Consortium!

Waarschijnlijk zal dit onderzoek een definitief antwoord kunnen geven op de vraag of primen met een foleykatheter een vaste plaats in het armamentarium van de gynaecoloog-obstetricus verdient.

Met het succes van deze trial doemt ook meteen een tweede vraag op: is het primen met een foleykatheter ook geschikt voor vrouwen met een sectio caesarea in de voorgeschiedenis?

In Nederland gebruiken 35% van de klinieken nog steeds prostaglandines voor priming bij vrouwen met een sectio in de voorgeschiedenis terwijl tegelijkertijd in 26% van de klinieken direct gekozen wordt voor een primaire sectio caesarea, wanneer de noodzaak voor terminering van de zwangerschap ontstaat!¹

Binnen de PROBAAT-projectgroep is uitvoerig gesproken over de haalbaarheid van een gerandomiseerde

trial bij deze groep patiënten met een gelijke opzet als de PROBAAT-trial. De conclusie was echter dat dit om juridische redenen waarschijnlijk onhaalbaar zal zijn. Het toepassen van PGE₂-gel bij vrouwen met een sectio in de voorgeschiedenis is sinds de publicatie van de studie van Lydon-Richelle et al. immers omstreden geworden.⁵ Er is derhalve voor gekozen om de mogelijkheden te onderzoeken om een prospectief registratie-onderzoek op te zetten waarin klinieken volgens een vast format de gegevens van hun inleidingen bij vrouwen met een sectio caesarea in de voorgeschiedenis op kunnen slaan. Wij hopen op deze manier meer duidelijkheid te krijgen over effectiviteit en veiligheid van de diverse methoden van priming bij deze patiënten.

Waarschijnlijk heeft uw maatschap of vkgroep inmiddels een enquête ontvangen met vragen over hoe in uw kliniek dit probleem wordt aangepakt: primen of direct een *repeat* sectio? Deze enquête dient ter voorbereiding op dit prospectieve cohortonderzoek (PROBAATs). Wij hopen dan ook dat u nog niet moebent geworden van alle enquêtes... Kortom: er rijpen in Nederland interessante onderzoeken over een interventie die in ons land bijna 50.000 keer per jaar wordt toegepast. Een beetje vaste wetenschappelijke grond onder de voeten is in deze tijd van *evidence based medicine* dan ook wel gewenst. De tijd van dingen doen omdat we er in geloven en omdat we ze altijd al zo gedaan hebben is nu eenmaal voorbij...

Literatuur

1. Reijers MAM, Dijksterhuis MGK, Leeuw JW de. Hoe wordt in Nederland ingeleid bij een onrijpe cervix? NTOG, 2009 (5): 142-5.
2. Boulvain M, Kelly AJ, Lohse C, Stan CM, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD001233. DOI: 10.1002/14651858.CD001233.
3. Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOG*. 2008 Oct;115(11):1443-50.
4. Pennell CE, Henderson JJ, O'Neill MJ, McCleery S, Doherty DA, Dickinson JE. Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE₂ gel.
5. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):3-8.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Auteur is medeprojectleider PROBAAT-onderzoek

AUTEURS

Jan Willem de Leeuw, gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Willem de Leeuw
E-mail: jw.de.leeuw@ikazia.nl

Ovariële zwangerschap, gediagnosticeerd na een mislukte inleiding voor een intra-uteriene vrucht dood

T.J. DE GREVE EN J.M.A. PIJNBORG

INLEIDING

Een ovariële zwangerschap is een zeldzame vorm van een extra-uteriene graviditeit (EUG) waarbij de implantatie van de zwangerschap plaatsvindt op het ovarium. Een abdominaal gelokaliseerde zwangerschap wordt door Atrash et al. gedefinieerd als een zwangerschap waarbij de placenta-implantatie in de peritoneale ruimte plaatsvindt.¹ Hiertoe behoort ook een ovariële zwangerschap, welke voorkomt in 3,2% van alle EUG's.² Bij abdominaal gelokaliseerde zwangerschappen wordt er een hoge perinatale mortaliteit van 40-90% beschreven.¹ Foetale morbiditeit in het tweede en derde trimester wordt gerapporteerd in 21% van de gevallen en wordt veroorzaakt door oligohydramnion, placenta-insufficiëntie en immaturiteit.³ De maternale mortaliteit bedraagt 0,5-30% en wordt meestal veroorzaakt door bloedingen en infecties. In mindere mate spelen pre-eclampsie, anemie, vruchtwaterembolie, intestinale obstructies en amnionintestinale fistels een rol.⁴ Ondanks de toegenomen kwaliteit van beeldvormende technieken blijkt het soms moeilijk om de diagnose te stellen. De beschrijving van deze casus illustreert de signalen die van belang kunnen zijn om tijdig de diagnose van een abdominaal gelokaliseerde zwangerschap vast te stellen. Aan de hand van een literatuuroverzicht zullen de diagnostische en behandelingsmogelijkheden worden gepresenteerd.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 30-jarige primigravida werd verwezen bij een amenorroeduur (AD) van 21 weken en één dag omdat er negatieve cortonen waren vastgesteld bij reguliere zwangerschapscontrole bij de verloskundige. Patiënte had tot die tijd een ongecompliceerde graviditeit doorgemaakt met enkel klachten van obstipatie. Er was geen eerst-trimesterechografie verricht. Bij echografisch onderzoek werd een dikke hydropische placenta gezien met nauwelijks vruchtwater. Anamnestic bleken er geen aanwijzingen voor vruchtwaterverlies. De foetus vertoonde geen hartactie en had een foetale biometrie conform 16-17 weken AD. Na vaststellen van de intra-uteriene vruchtdood (IUVD) werd na drie dagen gestart met inductie van de baring door toediening van intravaginale misoprostol (Cytotec®) 200 µg à 6 uur. Op dag drie na start van de inductie werd vanwege het uitblijven van de baring besloten de dosis misoprostol te verhogen naar 400 µg à zes uur. Op dag zes na start van de inductie en na extra toediening van 200 milligram mifepristol (Mifegyn®) werd nog steeds een onveranderd beeld waargenomen. Hierop werd besloten over te stappen op intraveneus sulproston (Nalador®) 60 µg per uur in combinatie met intacervicaal Dilapan-S®-stiftjes om mechanische dilatatie van de cervix te bewerkstelligen. De portio bleek echter extreem ventraal te zijn gelegen achter de symfyse met een volledig gesloten ostium internum waardoor het niet mogelijk was het Dilapan-S®-stiftje in te brengen.



Figuur 1. MRI-T2-gewogen axiale opname: uterus links ventraal met normaal opgebouwd endometrium, rechts lateraal en ventraal van uterus is de amnionholte met vrucht zichtbaar, links sacrodorsaal is de placenta gelegen. Cranioventraal van de amnionholte bevindt zich een uitgebreid hematoom.

Omdat de inductie niet aansloeg en de portio een afwijkende ligging had, werd nogmaals echografisch onderzoek verricht waarbij de verdenking op een abdominale zwangerschap werd overwogen. Echografisch werd een ventraal gelegen uterus gezien met dorsaal hiervan de placenta en foetus in de abdominale ruimte. De diagnose van een abdominaal gelokaliseerde zwangerschap werd bevestigd door middel van MRI-scan (figuur 1). Na overleg met diverse centra werd besloten om de abdominale zwangerschap operatief te verwijderen via een mediane laparotomie. Bij inspectie van de buikholte werd een ruimte-innemend proces van ongeveer 15 cm gezien dat adhesief was verbonden met omentum, sigmoïd en een groot deel van de

bekkenwand. De wand van het proces leek te bestaan uit ovarieel weefsel waarbij de rechtertuba over het proces was uitgespannen. De linkertuba was volstrekt normaal. De vruchtzak werd geopend waarna de foetus, met lichte maceratie, in toto kon worden verwijderd. Aansluitend kon het hematoom samen met de vruchtzak en placenta probleemloos worden verwijderd. Het rechter ovarium kon deels worden gespaard. Na overleg met de ouders werden enkel de placenta, vruchtzak en hematoom opgestuurd voor histopathologisch onderzoek. Macroscopisch waren er behalve lichte maceratie geen afwijkingen aan de foetus zichtbaar. De patholoog bevestigde de diagnose van abdominaal gelokaliseerde zwangerschap met placenta-implantatie op het rechter ovarium. Het postoperatieve verloop verliep ongecompliceerd en na een opnameduur van zeven dagen kon patiënte in goede conditie worden ontslagen.

Ruim zes maanden na deze ingreep werd een diagnostische laparoscopie uitgevoerd vanwege secundaire subfertiliteit waarbij uitgebreide adhesies in het kleine bekken werden vastgesteld. Patiënte werd verwezen voor in-vitrofertilisatie (ivf). Inmiddels is patiënte bevallen van een gezonde zoon van 2415 gram middels een primaire sectio caesarea die werd verricht vanwege een anhydramnie en een suboptimaal cardiotocogram (CTG).

BESCHOUWING

In de bovenstaande casus hebben wij de ziektegeschiedenis beschreven van een patiënte met een abdominaal gelokaliseerde graviditeit waarbij er een ovariële implantatie van de placenta was. In de onderstaande beschouwing zal aan de hand van de gegevens uit de literatuur een overzicht worden gegeven van de pathogenese, klinische presentatie, diagnostiek en behandeling van een abdominale graviditeit.

Pathogenese

In het verleden werd de pathogenese van de abdominale graviditeit verdeeld in een primaire en secundaire abdominale graviditeit. De veronderstelling was dat de

primaire abdominale graviditeit ontstaat door primaire implantatie op het peritoneum.⁵ De secundaire, meest voorkomende abdominale graviditeit, ontstaat meestal als gevolg van een ruptuur van een tubair gelokaliseerde EUG. De placenta zal daarbij vaak deels verbonden blijven met de tuba en bij verdere uitgroei in het omgevende peritoneum implanteren; daarbij bevindt de foetus zich in de abdominale holte. Soms zal de gehele vrucht inclusief placenta de tuba verlaten en zich elders in het peritoneum innestelen.⁶ Bij beide typen blijft de amnionholte vaak intact en vormt daarmee een beschermende pseudo-uterus rond het embryo.⁷ De huidige classificatie, die klinisch meer relevant lijkt, maakt onderscheid tussen *early* (< 20 weken AD) en *advanced* (> 20 weken AD) abdominale graviditeit.⁴ In de meeste gevallen is een abdominale graviditeit het gevolg is van een tubaruptuur; de etiologische factoren voor een abdominale graviditeit komen daarom ook overeen met die van een tubaire EUG: doorgemaakte salpingitis, doorgemaakte EUG, *intra-uterine devices* (IUD's), operatieve ingrepen (tuboplastiek, tubasterilisatie), endometriose, tuba-anomalieën en in-vitrofertilisatie.⁸

Klinische presentatie

Klachten en lichamelijk onderzoek geven vaak onvoldoende informatie voor het stellen van de diagnose. Symptomen worden bepaald door de locatie van implantatie en de duur van de graviditeit en zijn vaak specifiek en mild van aard.^{6,7} Misselijkheid, braken, flatulentie, obstipatie, diarree, pijnlijke foetale bewegingen hoog in het abdomen en abdominale pijn zijn enkele veel voorkomende symptomen.⁸ Tevens moet men, zoals deze casus beschrijft, bij het falen van een indicatie bedacht zijn op een abdominale lokalisatie van de zwangerschap. In

retrospectie kunnen klachten van *spotting*, onregelmatig bloedverlies en buikpijn vroeg in de zwangerschap suggestief zijn voor een abdominale graviditeit als gevolg van een tubaruptuur.^{6,8} Naast het hierboven beschreven specifieke en milde karakter van de klachten, kan een abdominale graviditeit zich ook primair presenteren als een obstetrische noodsituatie. Door een tubaruptuur of placentaloslating kan massaal bloedverlies in de buikholte leiden tot shock met alle bekende risico's en complicaties als gevolg.^{6,7}

Diagnostiek

Het tijdig stellen van de diagnose abdominale graviditeit is van belang ter preventie van massaal maternaal bloedverlies bij intra-abdominale placentaloslating. Tot op heden bestaat er geen uniformiteit in de diagnostiek van de abdominale graviditeit. Bij lichamelijk onderzoek zijn er een aantal afwijkingen die suggestief zijn voor een abdominale graviditeit: afwijkende positie van de cervix (direct achter symfyse), abnormale foetale ligging, palpatie van het foetaal hoofd in de fornix posterior en opvallend makkelijk te palperen foetale delen.⁸ Echter in meer dan 60% van de gevallen worden er geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek gevonden.⁸ Ter bevestiging van de diagnose is echografie nog steeds een veel gebruikte en geschikte methode om een abdominale graviditeit vast te stellen; criteria worden vermeld in tabel 1. Door de huidige vroege diagnostiek worden EUG's vaker in een vroeg stadium opgespoord en daardoor vaak met een minder invasieve therapie behandeld. Desalniettemin is vroege diagnostiek geen garantie voor het tijdig stellen van de diagnose abdominaal gelokaliseerde zwangerschap. Dit bleek na mondeling overleg met een perinataal centrum, waar men rapporteerde dat

Visualisatie van foetus en/of placenta buiten de uterus Afwezigheid van uteruswand tussen foetus en maternale blaas Foetale extremiteiten tegen maternale abdomenwand Visualisatie van extra-uterien gelegen delen van de placenta Excentrische positie foetus ten opzichte van de uterus

Tabel 1. Echografische criteria voor verdenking op abdominale graviditeit.

Bron: Akhan O, Cerkirge S, Sanaati S, et al. Sonographic diagnosis of an abdominal ectopic pregnancy. *Am J Radiol* 1990;155:1978.

bij een artikel-2-echo verricht door een ervaren obstetricus de diagnose abdominale zwangerschap niet direct werd onderkend. Voor echoscopisch onderzoek in het tweede of derde trimester geldt dat in 50% van de gevallen de diagnose abdominale graviditeit in eerste instantie wordt gemist.⁸ Ter aanvulling of bevestiging van de verdenking op een abdominale graviditeit wordt geadviseerd gebruik te maken van MRI- of CT-scan. Costa et al. suggereren dat een CT-scan de voorkeur geniet wat betreft beeldvormende techniek voor de diagnose abdominale graviditeit, maar dat gezien de stralingsbelasting voor de foetus dit alleen bij een overleden foetus kan worden geadviseerd.⁸ Naast de diagnose abdominale graviditeit is MRI van belang bij het vaststellen van de lokalisatie van de placenta en de relatie tot omliggende structuren. Dit is bepalend voor de keuzen van behandeling ten aanzien van placenta- en verwijdering, welke hieronder zijn beschreven.⁹ In de huidige casus is de afwijkende positie van de cervix ten opzichte van de uterus niet onderkend door arts-assistenten en verloskundigen; pas bij een poging om de Dilapan-S[®]-staafjes in te brengen kwam dit duidelijk naar voren en is hierover overleg gevoerd. Wellicht had al eerder een herevaluatie moeten plaatsvinden nadat er na drie dagen nog geen reactie op de misprostol was opgetreden.

Behandeling

In geval van een niet-vitale abdominale zwangerschap wordt geadviseerd deze zo snel mogelijk chirurgisch te verwijderen ter preventie van massaal bloedverlies. Echter tot op heden bestaat er geen consensus over de behandeling van patiënten met een vitale abdominale graviditeit. Een conservatief beleid, met als doel het bereiken van een levensvatbare ontwikkelingstermijn van de foetus, zou volgens Martin et al. verantwoord zijn wanneer er wordt voldaan aan de volgende criteria: amenorroeduur > 20 weken, geen foetale malformaties, geen maternale of foetale nood, goede foetale groei, placenta-implantatie in het kleine bekken, intacte vruchtzak en normaal vruchtwater.⁴ Echter Worley et al. adviseren vanwege de grote kans op levensbedrei-

gende bloedingen geen conservatief beleid na te streven en ongeacht de termijn direct chirurgisch te handelen.¹⁰

Ten aanzien van het beleid rond het verwijderen van de placenta bestaat enige discussie. Complete verwijdering van de placenta is volgens Clark et al. geassocieerd met lagere maternale morbiditeit maar wel een hogere maternale mortaliteit.¹¹ Complete verwijdering kan worden nagestreefd indien het een vroege abdominale zwangerschap betreft, of indien de volledige bloedvoorziening van de placenta bereikt en gecontroleerd kan worden.⁴ Wanneer de placenta verbonden is aan het dorsale peritoneale oppervlak, mesenterium, immobiele gevasculariseerde structuren of oppervlak van de blaas, zal worden geadviseerd de placenta in situ te laten van en zal meestal spontane absorptie van de placenta plaatsvinden.⁴ Beeldvorming met MRI kan behulpzaam zijn bij de preoperatieve inschatting van de placentalokalisatie.⁹ Mocht er peroperatief bloedverlies vanuit de placenta ontstaan zijn, dan is alsnog complete verwijdering van de placenta samen met verbonden structuren noodzakelijk. Embolisatie van de placentaire bloedvoorziening kan worden overwogen zowel preoperatief ter preventie, als peroperatief ter behandeling van ernstig intra-abdominaal bloedverlies tijdens het verwijderen van de placenta.^{10,12} Partiële verwijdering van de placenta wordt niet geadviseerd gezien de kans op ernstige bloedingen. Complicaties die optreden als de placenta in situ is gelaten, zijn: secundaire bloedingen, sepsis, abcesformatie, intestinale obstructie en pre-eclampsie; er moet dan strikte postoperatieve monitoring plaatsvinden. Spontane regressie van de placenta die in situ is gelaten kan worden vervolgd door middel van HCG-bepalingen en beeldvormend onderzoek (MRI en echografisch onderzoek) en zal meestal binnen vier maanden compleet zijn.⁷ Het gebruik van methotrexaat is in het verleden geopperd als behandeling om de in situ gelaten placenta sneller ten gronde te laten gaan. Vanwege accumulatie van necrotisch materiaal in de buikholte door toediening van methotrexaat met een verhoogde kans op

infecties, wordt deze therapeutische optie door sommigen ontraden.⁷

Fertiliteit

Normale zwangerschappen na doorgemaakte abdominale graviditeiten zijn beschreven. De prognose ten aanzien van toekomstige fertiliteit wordt vooral bepaald door de implantatie van de placenta op de adnixa. Fertiliteit lijkt onveranderd te zijn als de tuba en ovaria niet zijn verbonden aan de abdominale graviditeit, niet zijn verwijderd of postoperatief niet adhesief zijn.⁴ In bovengenoemde casus is de fertiliteit voornamelijk beïnvloed doordat de abdominale graviditeit deel uitmaakte van de rechtertuba en het rechter ovarium. Uiteraard speelt ook de mediane laparotomie een rol in het ontstaan van postoperatieve adhesies. Het gebruik van methoden om adhesie te voorkomen zoals Interceed[®] had mogelijk een gunstige rol kunnen spelen.¹³

CONCLUSIE

Abdominale graviditeit met ovariële implantatie van de placenta is een zeldzame vorm van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap met een hoge foetale en maternale morbiditeit en mortaliteit. De diagnose is vaak lastig te stellen. Het niet aanslaan van een inleiding en een afwijkende positie van de cervix ten opzichte van de uterus zijn belangrijke redenen om de diagnose abdominale zwangerschap te overwegen.

Literatuur

1. Atrash HK, Friede A, Hoque CJ. Abdominal pregnancy in the United States. Frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987;69:333-7.
2. Bouyer J, Fernandez H, Pouly J.L, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction* 2002;17:3224-30.
3. Stevens CA. Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am J Med Genetics* 1993;47:1189-95.
4. Martin JN, McCaul JF. Emergent management of abdominal pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:438-47.
5. Studdiford WE. Primary peritoneal

- pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:487.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
 7. Ombelet W, Vandermerwe JV, Assche FA van. *Advanced extrauterine pregnancy: Description of 38 cases with literature survey*. *Obstet Gynecol Surv* 1988;43:386-97.
 8. Costa SD, Presley J, Bastert G. *Advanced abdominal pregnancy*. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:515-25.
 9. Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. *The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy*. *Clinical Radiology* 2006;61:264-9.
 10. Worley K, Hnat M, Cunningham G. *Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges*. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198: 297.e1-297.e7.
 11. Clark JFJ, Jones SA. *Advanced ectopic pregnancy*. *J Reprod Med* 1975;14:30.
 12. Oki T, Baba Y, Yoshinaga M, Douchi T. *Super-selective arterial embolization for uncontrolled bleeding in abdominal pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2008;112:427-9.
 13. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, et al. *Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2:CD000475.

SAMENVATTING

Een 30-jarige primigravida werd bij een amenorroëduur van 21 weken verwezen wegens een intra-uteriene vruchtdood. Nadat de inleiding door middel van vaginale misoprostol en intraveneuze sulproston na zes dagen niet leidde tot de gewenste bevalling, werd na herevaluatie de diagnose abdominaal gelokaliseerde zwangerschap gesteld. Deze diagnose werd bevestigd door een MRI-scan. Door middel van laparotomie werd de abdominaal gelokaliseerde zwangerschap, welke een ovariële implantatie had, inclusief placenta verwijderd. Ruim zes maanden later onderging patiënte een diagnostische laparoscopie wegens secundaire subfertiliteit. Vanwege uitgebreide adhesies in het kleine bekken werd patiënte verwezen voor in-vitrofertilisatie (ivf). De tweede zwangerschap verliep zonder problemen en patiënte is inmiddels door middel van een primaire sectio bevallen van een gezonde zoon.

TREFWOORDEN

ovariële zwangerschap, abdominale zwangerschap, extra-uteriene zwangerschap, tweedetrimesterzwangerschap, casereport, literatuuroverzicht

SUMMARY

A 30-year old primipara woman was referred at a gestational age of 21 weeks because of fetal demise. After failure of induction of labour by misoprostol and prostaglandin E(2) the diagnosis of abdominally located pregnancy was raised and confirmed by MRI. A laparotomy was performed and the abdominal located pregnancy with an ovarian insertion of the placenta was removed. Six months after treatment a diagnostic laparoscopy was performed due to secondary sub-fertility. Referral for in vitro fertilization was necessary because of widespread adhesion formation. Her second pregnancy was uneventful, and she delivered a healthy boy of 2415 gram via caesarean section.

KEYWORDS

ovarian pregnancy, abdominal pregnancy, ectopic pregnancy, second trimester pregnancy, case-report, literature review

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEURS

Tom J. De Greve, Geneesheer-specialist in opleiding, afdeling Gynaecologie/verloskunde, Universitair Ziekenhuis, Gent
Dr. Hanny J.M.A. Pijnenborg, Gynaecoloog, afdeling Gynaecologie/verloskunde, TweeSteden ziekenhuis, Tilburg

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. dr. J.M.A. Pijnenborg
 TweeSteden ziekenhuis
 Afdeling Gynaecologie/verloskunde
 Postbus 90107
 5000 LA Tilburg
 Telefoon: 013 - 4655501
 Fax: 013 - 4655503
 E-mail: hpijnenborg@tsz.nl

Vragen over genetica in de preconceptiezorg

M.C. CORNEL

INLEIDING

In 2007 adviseerde de Gezondheidsraad over preconceptiezorg.¹ De minister van VWS is van plan werk te maken van preconceptiezorg, en wil daarin de bestaande partijen (verloskundige, huisarts, gynaecoloog) een plaats geven. Hoewel veel aspecten van de implementatie nog zullen worden uitgewerkt, lijkt het duidelijk dat er de komende jaren meer paren het spreekuur van de gynaecoloog zullen bezoeken met vragen vóór de conceptie. Ook momenteel is preconceptiezorg aan de orde op het spreekuur van de gynaecoloog, bijvoorbeeld bij fertiliteitsproblemen en bij mensen die voor controle komen na een zwangerschap. De nacontrole van een zwangerschap kan het preconceptieconsult voor de volgende zwangerschap zijn. Preconceptiezorg omvat een breed terrein van leefstijladvies (roken, alcohol, drugs, obesitas), vaccinatiestatus, ziekten (zoals diabetes en epilepsie), blootstelling aan stoffen (oplosmiddelen in beroepsituaties, medicatie met mogelijk teratogene effecten) tot en met het genetisch profiel.² In dit artikel bespreken we twee soorten vragen over erfelijkheid: in de eerste plaats vragen naar aanleiding van het vóórkomen van aandoeningen in de familie, in de tweede plaats vragen rond genetische screening, met name vragen rond de identificatie van dragers als neveneffect van de hiepprik en vragen rond herkomst van voorouders.

HET ZIT IN MIJN FAMILIE

Paren die voor preconceptiezorg komen, kunnen allerlei ziektes in de familie hebben. Soms zouden paren prenataal onderzoek willen om te weten of hun kind de aandoening in de familie heeft. In andere gevallen willen ze vooral weten of er een ver-

hoogd risico is. Wanneer er mogelijk een hoog risico voor herhaling van een ernstige aandoening is, zou u verwijzing voor genetic counseling kunnen voorstellen. De adressen van afdelingen klinische genetica zijn te vinden via www.vkgn.org. De werkwijze van een klinisch geneticus omvat het nauwkeurig vaststellen van de diagnose, waarbij een diagnose als 'mentale retardatie' nader gespecificeerd dient te worden tot bijvoorbeeld 'downsyndroom door een translocatie', 'een mutatie in het gen voor fragile X-syndroom', of 'maternale PKU'. In het eerste geval behoort een vlokentest met aansluitend karyotypering (chromosomenonderzoek) tot de mogelijkheden, in het tweede geval een vlokentest met aansluitend DNA-onderzoek naar de specifieke mutatie, en in het derde geval is er alleen een verhoogd risico voor patiënten met PKU die zich niet strikt aan het dieet houden; gezonde vrouwelijke familieleden hebben echter geen verhoogd risico op deze vorm van mentale retardatie. Een klinisch geneticus is niet tevreden met een diagnose die de symptomen beschrijft, maar werkt toe naar een diagnose die de oorzaak van de aandoening beschrijft. Na het vaststellen van de etiologische diagnose kan het herhalingsrisico voor de adviesvragers worden vastgesteld, waarna de eventuele reproductieve keuzemogelijkheden (zoals prenataal onderzoek) kunnen worden besproken.

Soms is er een aandoening in de familie die frequent voorkomt, minder ernstig is, en een laag herhalingsrisico heeft, en waarvan de gynaecoloog zelf voldoende kennis heeft om de gevolgen van de aandoening voor een volgende zwangerschap met de (toekomstige) ouders te bespreken. Ook kan het voorkomen dat een paar liever niet verwezen wordt voor genetic counseling. Een lastige vraag is de afbakening van

de eigen competenties ten opzichte van die van de klinisch geneticus. In het algemeen is de vraag relevant of het om een aandoening gaat met een chromosomale, monogene of multifactoriële etiologie. Bij een chromosomale aandoening zal de uitslagbrief vaak vermelden wat de consequenties zijn van de uitslag. Een standaardtrisomie 21 bij een kind of foetus zal slechts voor de moeder leiden tot een ander beleid (indicatie chromosomenonderzoek bij een volgende zwangerschap) en bij familieleden die verderop in de stamboom zitten (zoals broer of zus van de ouders) geen gevolgen hebben. Het opvragen van de uitslag van het chromosomenonderzoek kan dus nuttig zijn.

Zeer in het algemeen gesproken gaan monogene aandoeningen gepaard met de hoogste herhalingsrisico's. In de catalogus *Online Mendelian Inheritance in Man* (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/) is snel na te zoeken welke aandoeningen bijvoorbeeld autosomaal dominant of geslachtsgebonden kunnen overerven. Een autosomaal recessieve aandoening ver weg in de familie zal wanneer er geen sprake is van consanguïniteit, in het algemeen tot minder risico's leiden dan een geslachtsgebonden of autosomaal dominante aandoening. Wanneer een geslachtsgebonden aandoening (zoals duchennespierdystrofie of hemofilie) in een familie voorkomt, en tussen uw patiënte en de aangedane zoon zitten alleen maar vrouwen, dient u bedacht te zijn op draagsterschap en is verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geïndiceerd. Bij meer en meer aandoeningen wordt bekend dat het typische patroon van een monogene overerving niet helemaal klopt, maar dat er bijvoorbeeld verminderde penetrantie kan zijn (iemand draagt wel de aanleg, maar kreeg de ziekte niet). Dat kan met name bij het fragile X-syndroom en erfelijke

tumoren regelmatig optreden. Multifactoriële aandoeningen zullen vaak tot relatief lage herhalingsrisico's leiden (bijvoorbeeld enkele procenten bij een eerder kind met een neuraalbuiscdefect of aangeboren hartafwijking), maar kunnen nog steeds een indicatie voor prenataal onderzoek zijn wanneer de aandoening bij eerste- of tweedegraadsverwanten van het toekomstige kind voorkomt. Soms kan verwijzing voor klinisch genetisch onderzoek ten slotte raadzaam zijn wanneer er meerdere symptomen zijn, en een syndroom uitgesloten moet worden (bijvoorbeeld een kind met een hartaandoening dat daarnaast een psychomotorische retardatie heeft).

IS PGD MOGELIJK?

Er is enkele jaren geleden discussie geweest over de vraag wanneer preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD, embryoselectie) aangeboden kan worden. In Nederland is er momenteel één UMC dat embryoselectie uitvoert: Maastricht. Wel kan de voor PGD noodzakelijke ivf-behandeling in het UMC Groningen of Utrecht worden uitgevoerd, zodat patiënten minder ver hoeven te reizen. Ook de voorbereidende gynaecologische onderzoeken kunnen in Utrecht en Groningen plaatsvinden.

Zeer in het algemeen is PGD mogelijk, wanneer prenatale diagnostiek en selectieve abortus mogelijk zijn. Te denken valt aan de ziekte van Huntington, taaislijmziekte (cystic fibrosis, CF), de ziekte van Steinert (myotone dystrofie), spinale spieratrofie, fragiele X-syndroom, thalassaemie en sikkelcelziekte. Het betreft dus zowel ernstige aandoeningen van de kinderleeftijd als aandoeningen die pas op volwassen leeftijd tot symptomen leiden (zoals de ziekte van Huntington).

Staatssecretaris Ross nam in 2006 de adviezen uit het rapport van de Gezondheidsraad *Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening* slechts gedeeltelijk over. Met name over erfelijke kanker besloot zij anders: PGD mocht niet worden toegepast als een positieve testuitslag geen zekerheid, maar slechts een kans op ziekte betekent (ook al kan die kans bij de hier bedoelde vormen van kanker in ernstig belaste families oplopen tot 80% of

meer). Haar opvolgster Bussemaker pakte deze discussie in 2008 weer op, en nadat het kabinet bijna over deze kwestie gevallen was, werd besloten dat erfelijke tumoren wel degelijk een indicatie voor PGD kunnen zijn.

Voor vragen over de (on)mogelijkheden van PGD is het raadzaam direct contact op te nemen met de klinisch geneticus die verantwoordelijk is voor de embryoselectie in het UMC Maastricht.

DRAGERSCHAP EN DE HIELPRIK

Sinds 1 januari 2007 is het neonatale screeningsprogramma (de hielpriek) uitgebreid van drie naar zo'n zeventien ziekten (www.rivm.nl/hielprik/). Eén van de aandoeningen die sindsdien in de hielpriek zitten, is sikkelcelziekte, een afwijking van het hemoglobine (Hb) of hemoglobinoopathie (HbP). Om pasgeborenen met de ernstige vorm van sikkelcelziekte te diagnosticeren, wordt *high pressure liquid chromatography* (HPLC) uitgevoerd. In het resulterende patroon van pieken is naast HbF (foetaal hemoglobine; normaal) en HbA (volwassen vorm van normaal hemoglobine) soms ook HbS te zien. Deze techniek levert naast informatie over de ernstige vorm van de ziekte, ook informatie over dragerschap van het kind op. Een ernstig ziek kind kan bijvoorbeeld homozygoot zijn voor het S-allel, en een HbF- en HbS-piek vertonen. Een kind dat drager is, zal een HbF-, HbA- én een HbS-piek hebben. Aangezien dragerschap relevante informatie is voor de ouders, wordt ook dragerschap teruggerapporteerd. Een kind met één sikkelcelallel (S), heeft tenminste één ouder die ook een S-allel heeft. Als het kind drager is, moet de andere ouder in elk geval één normaal allel hebben, maar hij of zij kan op het andere locus eveneens een afwijkende hemoglobineaanleg hebben. Aangezien HbP's veel voorkomen onder bepaalde etnische groepen, en mensen vaak hun partner zoeken binnen deze groepen, is er een aanzienlijke kans dat een volgend kind van het ouderpaar een ernstige vorm van HbP krijgt.

Daar de rapportage over dragerschap in 2007 gestart is, zullen

in toenemende mate paren op het preconceptiesprekeuur en ook zwangeren vertellen dat hun eerdere kind (of familielid) drager is. Wanneer het paar dat wenst, kan direct HPLC van beide ouders worden gedaan. Een reden voor aarzeling zou kunnen zijn dat er twijfel bestaat over het vaderschap. In dat geval lijkt het raadzaam als eerste stap een HPLC van het hemoglobine van de vrouw aan te vragen, aangezien dragerschap soms ook tot milde anemie tijdens een zwangerschap kan leiden. Anemie bij een hemoglobineafwijking dient soms niet met ijzer maar met foliumzuur behandeld te worden. Is de vrouw geen drager, dan moet het dragerschap van het kind uit de familie van de biologische vader komen, maar is er geen verhoogd risico op een ernstige vorm van een HbP voor volgende zwangerschappen van uw patiënte.

DRAGERSCHAP EN HERKOMST VOORoudERS

In het rapport van de Gezondheidsraad over preconceptiezorg wordt aanbevolen een grootschalig proefonderzoek uit te gaan voeren naar dragerschap op cystic fibrosis (CF) en/of HbP's.¹ Paren die allebei voorouders uit West-Europa hebben, zouden zich kunnen laten screenen op CF-dragerschap, paren met voorouders uit Afrika en/of Azië op HbP's. Ongeacht het vervolg van deze aanbeveling zou in de praktijk al rekening gehouden kunnen worden met de herkomst van voorouders. Met name een test op dragerschap van HbP's is goedkoop en gemakkelijk aan te vragen. In tegenstelling tot de situatie die in de vorige paragraaf werd besproken, kan dan al vóór de geboorte van een eerste kind duidelijk zijn of er sprake is van een dragerpaar. Op de internetsite van het hemoglobinoopathieënlabo- ratorium van het LUMC is uitgebreide informatie te vinden, ook ten behoeve van patiënten (www.hbpinfo.com). Wanneer beide partners een afwijkende piek in hun HPLC vertonen, is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum raadzaam om de gevolgen van de specifieke Hb-afwijkingen alsmede de reproductieve keuzemogelijkheden met het paar te bespreken.

Overigens zal de erfelijkheidsvoorlichting niet slechts op basis van HPLC-uitslagen plaatsvinden, maar zal dan tevens DNA-onderzoek gedaan worden om zekerheid te verkrijgen over de aard van het afwijkende hemoglobine.

SAMENVATTING

Omdat er landelijk meer werk wordt gemaakt van preconceptie-zorg, zullen ook gynaecologen hier meer vragen over krijgen. Wanneer er mogelijk een hoog risico op een ernstige aandoening bij het toekomstige kind is, is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum te overwegen. Op grond van symptomen zoekt een klinisch geneticus allereerst een etiologische diagnose. In de catalogus *Online Mendelian Inheritance in Man* is op te zoeken welke aandoeningen een monogene overerving kennen, wat doorgaans tot hoge herhalingsrisico's leidt. Preïmplantatie genetische diagnostiek is in het algemeen beschikbaar voor indicaties waarvoor prenatale diagnostiek beschikbaar is, en wordt in één Nederlands UMC uitgevoerd (Maastricht). De uitbreiding van de hielprik in 2007 heeft, naast de diagnose van ernstige ziekten bij pasgeborenen, ook geleid tot de identificatie van dragers van hemoglobinopathieën. Wanneer één kind drager is, is er een verhoogd risico dat een volgend kind een ernstige vorm van erfelijke bloedarmoede heeft. *High performance liquid chromatography* (HPLC) van de ouders is geïndiceerd. Op grond van de herkomst van de voorouders zou onderzoek naar dragerschap van hemoglobinopathieën vóór een eerste zwangerschap eenvoudig te implementeren zijn voor onze grootste migrantengroepen

Literatuur

1. Gezondheidsraad. *Preconceptie-zorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.
2. Stuurgroep zwangerschap en

door een goedkoop en eenvoudig laboratoriumonderzoek. Alleen dragersparen zouden verwezen moeten worden voor genetic counseling.

TREFWOORDEN

erfelijkheid, genetica, preconceptie-zorg, embryoselectie, dragerschap

SUMMARY

The increasing attention for preconception care in the Netherlands will lead to an increase of questions to gynaecologists. When there is a potentially high risk for a severe disorder in the infant-to-be, referral to a clinical genetic centre may be considered. Based on symptoms the clinical geneticist will look for an etiological diagnosis. In the catalogue *Online Mendelian Inheritance in Man* disorders with a monogenic pattern of inheritance can be found, which generally have a high recurrence risk. Preimplantation genetic diagnosis is usually available for the same indications as prenatal diagnosis, and is offered in one university medical centre in the Netherlands (Maastricht). The extended newborn screening program (from 2007 onwards) led to the identification of newborns with severe treatable conditions, but also to the identification of newborns who are carriers of hemoglobinopathies. If one child is a carrier, the risk that the next child has a severe hemoglobinopathy is increased. Therefore, HPLC of

geboorte. *Een goed begin. Veilige zorg rond zwangerschap en geboorte*. Utrecht, 2009.

the parents is indicated. Based on ancestry, carrier screening for hemoglobinopathies can be implemented relatively easy before the first pregnancy, by offering a simple and cheap laboratory test to our large migrant population. Only carrier couples need to be referred for genetic counseling.

KEYWORDS

heredity, genetics, preconception care, preimplantation genetic diagnosis, carrier status

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEUR

Mevrouw prof. dr. Martina C. Cornel, Hoogleraar Community Genetics & Public Health Genomics, Klinische Genetica/EMGO instituut, VU medisch centrum, Amsterdam en Principal investigator Center for Society and Genomics, Nijmegen

CORRESPONDENTIEADRES

Mevrouw prof. dr. Martina C. Cornel
Klinische Genetica/EMGO instituut
VU medisch centrum
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Telefoon: 020 4448910 (direct) of 4448914 (secr)
E-mail: mc.cornel@vumc.nl

Een kraamvrouw met onbegrepen koorts en een pasgeborene met een onbegrepen tachycardie: tuberculose bij moeder en kind

E.J.M. LENSEN, H.H. VAN HEERBEEK, H.J. BRACKEL EN T.H.M. HASAART

De incidentie van tuberculose in de westerse wereld stijgt.¹ Tuberculose is een aandoening met een hoge mortaliteit, met name bij pasgeborenen.² De ziektegeschiedenis van een moeder en haar prematuur geboren dochter, die onverwacht beiden aan tuberculose bleken te lijden, illustreert de noodzaak tot alertheid op tbc en het belang van samenspraak hierbij tussen verschillende specialisten.

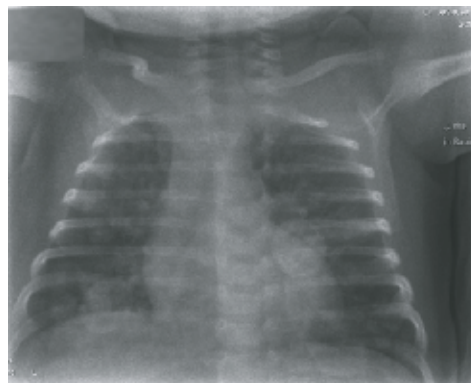
CASUS

Patiënte A, 31 jaar, acht weken primigravida, afkomstig uit India en sinds 2,5 jaar wonend in België, meldt zich op de SEH in verband met algehele malaise en braken. Echoscopisch onderzoek toont een intacte eenlinggraviditeit conform de termijn. Ze heeft 39,3 °C koorts en de urine bevat ketonen. Tijdens drie dagen opname verdwijnt de koorts en verbetert zij zonder specifieke behandeling. Vagina- en bloedkweken zijn negatief. De zwangerschap verloopt onder controle in de eerste lijn verder ongestoord, totdat de vliezen prematuur breken bij 34 weken en 2 dagen.

Twee dagen later bevalt zij van een meisje, patiënte B, van 1700 gram (p5-p10) met een apgarscore van 7 en 8 na 1 en 5 min en een pH van 7,31 in de navelstrengarterie. Het meisje B wordt opgenomen op de kinderafdeling in verband met koorts bij moeder tijdens de partus (38,5 °C), langdurig gebroken vliezen en de prematuriteit. Behandeling met amoxicilline en gentamicine wordt na 48 uur gestaakt bij negatieve bloedkweken. Patiënte B

blijft drie weken opgenomen en in deze periode hebben zich geen bijzonderheden voorgedaan. Moeder A ontwikkelt 24 uur na de partus piekende koorts en wordt intraveneus behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur. Ondanks deze behandeling piekt haar temperatuur elke avond tot 39 °C en normaliseert 's ochtends. X-thorax vertoont geen afwijkingen. Transvaginale echoscopie tien dagen later toont een verdikking in het endometrium. Onder verdenking van een mogelijke geïnfecteerde placentarest volgt diezelfde dag een curettage. CT-scan van het abdomen toont, behalve een proces aan de uterusvoorwand, geen afwijkingen (ook het meegescande thoracale gedeelte vertoont geen afwijkingen). Alle urine-, bloed- en vaginakweken waren negatief. Ook een dikkedruppelpreparaat voor malaria was negatief en patiënte was hiv-negatief. Leukocyten waren tijdens de gehele opnameperiode normaal; CRP was verhoogd tot 50 mg/l. De piekende koorts

elke avond verdween spontaan. Negentien dagen post partum was ontslag van moeder samen met haar dochter mogelijk. Op de leeftijd van 1 maand wordt patiënte B gezien in verband met spugen, verkoudheid en hoesten zonder koorts. X-thorax toont infiltratieve afwijkingen beiderzijds in de longen (figuur 1a). Zij wordt gedurende drie dagen met azitromycine behandeld. Aanvullend onderzoek naar onder meer RS-virus, *Chlamydia*, CMV en *Mycoplasma* leveren geen verwekker op. Patiënte B verbetert klinisch goed en de afwijkingen op de thoraxfoto nemen af, maar verdwijnen niet geheel. Tijdens opname persisteerde een wisselende tachycardie bij enige inspanning tot maximaal 220 slagen per minuut zonder verdere klinische afwijkingen. Analyse door de kindercardioloog, met onder andere een echo cor, leverde geen sluitende verklaring voor de tachycardie. Besloten wordt dit samen met de restafwijkingen op de X-thorax na ontslag poliklinisch te



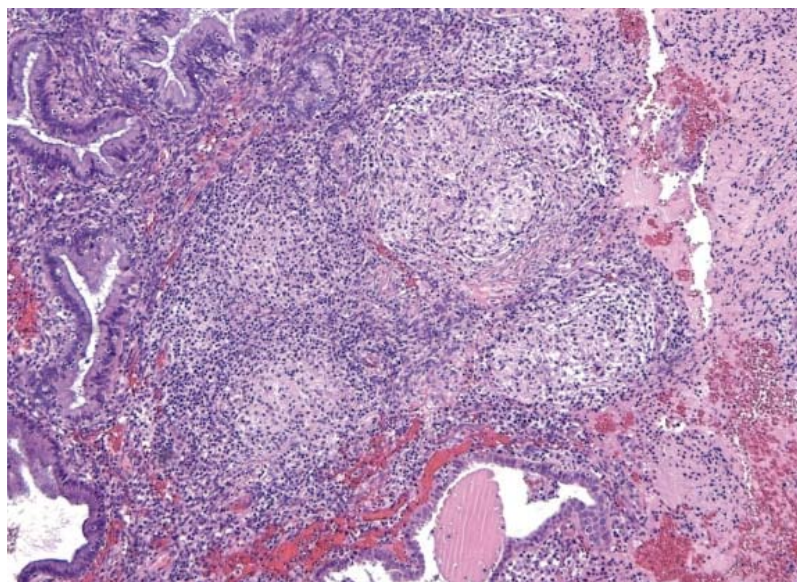
Figuur 1a. Thoraxfoto na 1 maand van patiënte B met moppige consolidaties beiderzijds passend bij infiltratieve afwijkingen.



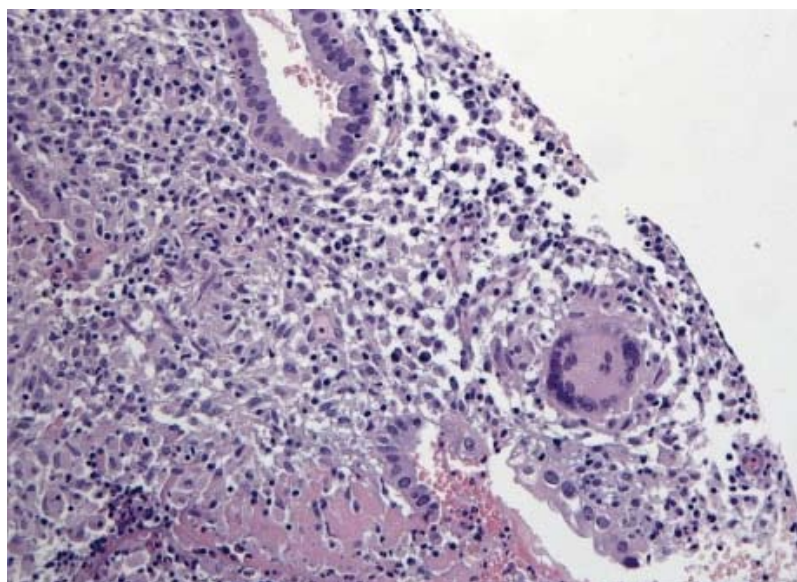
Figuur 1b. Thoraxfoto na 3 maanden van patiënte B met diffuus vlekkerige consolidaties en ronde densiteiten.

vervolgen in verband met de verder goede klinische indruk. Twaalf weken post partum wordt patiënte A opgenomen op de afdeling longziekten in verband met persisterende koorts zonder focus. Na ontslag negentien dagen post partum was zij aanvankelijk goed opgeknapt en was de koorts verdwenen. Sinds een week heeft patiënte klachten van koorts en koude rillingen met thoracale pijn rechts. Bij lichamelijk onderzoek werd bij de pulmones vesiculair ademgeruis gehoord met gedempte percussie rechts basaal met aldaar verminderd ademgeruis. Op de X-thorax is dan pleuravocht te zien. In het pleurapunctaat is de ziehl-nielsenkleuring negatief, maar is de PCR op tuberculose positief. Tevens werd er *Mycobacterium africanum* gekweekt uit het bronchusspoelsel. Aangezien de ziehl-nielsenkleuring van het sputum negatief is, werd patiënte gediagnosticeerd met een gesloten tuberculose. Patiënte A wordt vervolgens gedurende drie maanden behandeld met isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol en hierna nog drie maanden met isoniazide en rifampicine.

Bij PA van het curettement was er sprake van een necrotiserende granulomateuze ontsteking (figuur 2) met infiltraten van histiocyten en meerkernige reuscellen van het langerhanse type (figuur 3). De ziehl-nielsenkleuring was negatief. Placentaresten werden niet aangehouden. De later verrichte PCR op tuberculose was positief.



Figuur 2. Microscopische opname van het curettement van patiënte A met een necrotiserende granulomateuze ontsteking.



Figuur 3. Microscopische opname van het curettement van patiënte A met infiltraten van histiocyten en meerkernige reuscellen van het langerhansetype.

Na het stellen van de diagnose tbc bij patiënte A wordt direct haar dochter, nu drie maanden oud, opgeroepen voor nadere diagnostiek. Klinisch zijn er behalve de onverklaarde tachycardie nog altijd geen klachten en groeit zij adequaat. Een herhaalde X-thorax toont toegenomen diffuus vlekkerige consolidaties en ronde densiteiten passend bij tuberculose (figuur 1b).

De mantouxtest is negatief. Een lumbaalpunctie is negatief voor tuberculose en een echo abdomen toont geen afwijkingen passend bij tbc. De PCR op tbc uit nuchtere maaginhoud (driemaal) is positief, waarop ook patiënte B behandeld wordt met aanvankelijk vier tuber-

culostatica: isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol. De kweek van de nuchtere maaginhoud blijkt zes weken later positief voor *Mycobacterium africanum*, dezelfde verwekker als bij moeder, goed gevoelig voor isoniazide en rifampicine. Aanvankelijk treedt in de eerste maand van de behandeling vooral verslechtering op van het röntgenbeeld, later gevolgd door toegenomen prikkelbaarheid, moeheid en stagnatie van de groei bij persisteren van de tachycardie zonder evidente tachydyspnoe. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een pulmonaal obstructiebeeld door granulomen en lymfadenopathie. Op de leeftijd van vier maanden wordt

een bronchoscopie verricht. Er is sprake van een volledig afgesloten rechterbovenkwab door granulomen en lymfadenopathie. Hierop wordt prednison (2 mg/kg/dag) toegevoegd ter vermindering van de lymfadenopathie. Hierop treedt geleidelijk verbetering op van kliniek en thoraxbeeld. Ethambutol en pyrazinamide worden na twee maanden gestaakt en prednison is in totaal twee maanden gegeven. Na zes maanden wordt behandeling met isoniazide en rifampicine gestopt. Klinisch gaat het goed met dochter B. Er treedt inhaalgroei op en de tachycardie is verdwenen. Ook met moeder gaat het goed, zij heeft geen klachten meer.

BESPREKING

Tuberculose en zwangerschap

Al sinds de oudheid is er discussie over de invloed van zwangerschap op tuberculose.³ Hippocrates en Galenus dachten dat zwangerschap een genezende werking had op tuberculose. Deze gedachte was er tot begin 19e eeuw. De Duitse fysicus Ramadge adviseerde zelfs aan vrouwen met tuberculose te trouwen en zo snel mogelijk zwanger te worden. De vergrote uterus zou de longcaviteiten dichtdrukken en voor een genezende werking zorgen.

Hedvall toonde in 1953 geen verschil aan in het beloop van 250 zwangeren met tuberculose: 9% verbeterde tijdens de zwangerschap, 7% verslechterde en 84 procent bleef stabiel.⁴ Bij een onbehandelde tuberculose in de zwangerschap bestaat er een verhoogde kans op complicaties als pre-eclampsie. Er is een tienmaal verhoogde kans op het krijgen van een intra-uteriene vruchtdood voor de 28e week van de zwangerschap.⁵ Bij adequate behandeling van tuberculose tijdens een zwangerschap is de perinatale uitkomst niet anders.

Mycobacterium africanum

De bacterie *Mycobacterium africanum* behoort tot het tuberculosecomplex en wordt het meest gevonden in westelijk Afrika, maar komt ook veel voor in India.⁶ Er is geen klinisch verschil met tbc veroorzaakt door *M. tuberculosis* en de behandeling is hetzelfde. In India zijn 3,4 miljoen tuberculosepatiënten, wat bijna 20% is van alle tuberculosegevallen in de wereld.¹

Behandeling tuberculose in de zwangerschap

De therapiekeuze, -duur en -dosering voor tuberculose in de zwangerschap verschilt niet van de behandeling van tuberculose in het algemeen.⁷ Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol zijn niet teratogeen en kunnen als combinatietherapie in de zwangerschap gegeven worden. Streptomycine en amikacine zijn gecontraïndiceerd in de zwangerschap omdat zij congenitale doofheid kunnen veroorzaken. Bij gebruik van isoniazide is er in de zwangerschap en

gedurende de eerste 2-3 maanden post partum een grotere kans op een INH-geassocieerde hepatitis. Er wordt daarom geadviseerd tijdens de behandeling met isoniazide elke twee weken de leverfunctie (ASAT en ALAT) te controleren. Tevens wordt er geadviseerd 20 mg vitamine B6 toe te voegen ter voorkoming van INH-gerelateerde neuropathie. Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap dient tevens vitamine K te worden gegeven ter voorkoming van postnatale bloedingen.⁷ Borstvoeding is niet gecontraïndiceerd bij gebruik van tuberculostatica. Deze gaan echter wel over in de borstvoeding, maar niet in hoeveelheden die schadelijk zijn voor de pasgeborene. Wel moeten men alert zijn als de pasgeborene eveneens wordt behandeld. Dan kan de gegeven medicatie samen met de borstvoeding leiden tot overdosering.⁸

Screening tuberculose in de zwangerschap

Ook tijdens de zwangerschap is een mantouxtest een veilige en valide methode om antistoffen op tuberculose aan te tonen.⁹ Als er sprake is van klinische verdenking op tuberculose, is een thoraxfoto geïndiceerd en veilig. Bij een asymptomatische patiënte met een reactieve mantouxtest en negatieve thoraxfoto zal moeten worden overwogen of patiënte toch behandeld moet worden. Veel zwangeren uit endemische gebieden zijn BCG-gevaccineerd. Als de vaccinatie meer dan tien jaar geleden is, kan de mantouxtest normaal geïnterpreteerd worden. Bij een vaccinatie van minder dan tien jaar geleden, is een X-thoraxfoto geïndiceerd.

Congenitale tuberculose

Ondanks de toenemende incidentie van tuberculose is congenitale tuberculose zeldzaam.¹ In de wereldliteratuur worden minder dan 300 gevallen beschreven. Het ziektebeloop is sluipend en atypisch. De diagnose wordt, zoals ook in onze casus, daarom vaak pas laat gesteld. Bij symptomen als koorts, tachypneu, hoesten of een pneumonie die niet reageert op gebruikelijke behandeling, bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn en uiteraard na blootstelling aan tuberculose moet nadere diagnostiek

naar tbc verricht worden. Omdat de mortaliteit zonder therapie bij de kinderen hoog is (38-100%), is tijdig stellen van de diagnose belangrijk. Met therapie daalt de mortaliteit naar 22%.² De gemiddelde leeftijd bij zuigelingen bij presentatie van tbc is 24 dagen. In de meeste gevallen is de X-thorax afwijkend, meestal met infiltratieve afwijkingen. Bij ongeveer 25% is sprake van extrapulmonale tuberculose, met tuberculeuze meningitis en septische shock (miliair) als ernstigste uitingsvormen. Bij een goede behandeling zijn er meestal geen restverschijnselen. Het risico van besmetting van anderen door zuigelingen en jonge kinderen is naar verwachting laag omdat zuigelingen onvoldoende kracht bezitten om sputum op te hoesten en ook de dichtheid aan tuberkelbacillen daartoe onvoldoende is.¹⁰

Etiologie congenitale tuberculose

Er zijn verschillende mogelijkheden voor de verspreiding, namelijk hematogeen via de navelstrijng, verspreiding van endometrium naar placenta of na aspiratie van geïnfecteerd vruchtwater. Beitzke ontwikkelde in 1935 in eerste instantie de klinische criteria voor congenitale tuberculose, die in 1994 door Cantwell et al. herzien zijn.^{2,11} Deze criteria zijn een bewezen tuberculose met ten minste één van de volgende kenmerken:

- laesies in de eerste week post partum;
- granuloomhaarden in de lever;
- gedocumenteerde primaire infectie van de placenta of endometrium;
- exclusie van een primaire infectie van een verzorger post partum.

Wanneer er niet aan deze criteria wordt voldaan, spreken we van perinatale tuberculose. Wanneer we deze criteria in acht nemen is er in onze casus sprake van congenitale tuberculose, gelet op de granulomen in het curettement. Er zijn in de literatuur geen andere oorzaken bekend van granulomen in de uterus.

De therapie voor congenitale tuberculose evenals perinatale tuberculose omvat dezelfde tuberculostatica als bij volwassenen. Ook de therapieduur is in principe hetzelfde. Over het algemeen worden tuberculostatica goed verdragen

door kinderen en worden er minder bijwerkingen gerapporteerd dan bij volwassenen. Regelmatige controle van de leverfunctie is noodzakelijk. Tuberculose dient deel uit te maken van de differentiaaldiagnostische overwegingen bij koorts zonder focus, vooral indien de patiënte afkomstig is uit een hoogendemisch gebied. Het is niet gemakkelijk de diagnose tijdig te stellen, maar het is wel van levensbelang. Er is geen bewijs dat zwangerschap een negatief effect heeft op het beloop van tuberculose. Bij een goede behandeling in het begin van de zwangerschap is de perinatale uitkomst vergelijkbaar met een zwangerschap die niet door tbc is gecompliceerd. De behandeling van tuberculose in de zwangerschap en congenitale tuberculose wijkt niet af van die bij andere vormen van tuberculose en bestaat uit zes maanden tuberculostatica. Bij een niet behandelde tuberculose bestaat er een kleine maar reële kans op een congenitale tuberculose. De zuigeling dient hierop gecontroleerd te worden. Dit vereist een goede communicatie en

afstemming tussen verloskundigen, gynaecologen, longartsen en kinderartsen.

DANKBETUIGING

M.W.P.M. van Beek, patholoog, verrichtte het pathologisch onderzoek en stelde de figuren ter beschikking.

Literatuur

1. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).*
2. *Cantwell ME, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP, Jr., et al. Brief report: congenital tuberculosis. N Engl J Med 1994;330:1051-4.*
3. *Schwabe KH, Dobstadt HP. [Pulmonary tuberculosis and pregnancy]. Beitr Klin Erforsch Tuberk Lungenkr 1966;134:75-96.*
4. *Hedvall E. Pregnancy and tuberculosis. Acta Med Scand Suppl 1953;286:1-101.*
5. *Bjerkedal T, Bahna SL, Lehmann EH. Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. Scand J Respir Dis 1975;56:245-50.*
6. *Grange JM, Yates MD. Incidence and nature of human tuberculosis due to Mycobacterium africanum in South-East England: 1977-87. Epidemiol Infect 1989;103:127-32.*
7. *KNCV/CPT. Richtlijn behandeling latente tuberculose LTBI: <http://www.kncvtbc.nl>; 2006.*
8. *Snider DE, Jr., Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med 1984;144:589-90.*
9. *Medchill MT, Gillum M. Diagnosis and management of tuberculosis during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1989;44:81-4.*
10. *Marais BJ. Tuberculosis in children. Pediatr Pulmonol 2008; 43:322-9.*
11. *Beitzke H. Über die angeborene tuberkulöse Infektion. Ergeb Ges Tuberk Forsch 1935;7:1-30.*

SAMENVATTING

Een 31-jarige zwangere beviel prematuur bij een amenorroeduur van 34 weken. Zij ontwikkelde post partum koorts zonder focus. Zij is behandeld met breed spectrum antibiotica voor een infectie zonder focus. Twee maanden post partum presenteerde zij zich opnieuw met koorts. Een X-thorax toonde bilaterale infiltraten. Drie maanden post partum bleek het pleuravocht positief voor tuberculose. Tevens was het endometriumbiopt van tien dagen post partum ook positief voor tuberculose. Toen haar baby 4 weken oud was werd zij gediagnosticeerd met een pneumonie en tachycardie, maar longtuberculose werd pas vastgesteld nadat moeders ziekte aan het licht kwam. Moeder en kind reageerden goed op de tuberculostatica. Congenitale tuberculose is zeldzaam en wordt opgelopen in utero. Zonder therapie is de mortaliteit bij kinderen hoog; de therapie is hetzelfde als bij volwassenen.

TREFWOORDEN

tuberculose, koorts zonder focus, congenitale tuberculose

SUMMARY

A 31-year-old pregnant woman delivered preterm at 34 weeks gestation. She developed puerperal fever of unknown cause. She was treated with broad spectrum antibiotics for an infection of unknown origin. Two months postpartum she presented again with fever. A chest radiograph showed bilateral infiltrates. Three months after delivery pleural fluid was positive for tuberculosis as was an endometrial biopsy ten days after delivery. At the age of four weeks the baby was diagnosed with pneumonia and tachycardia but lung tuberculosis was not diagnosed until the mother's illness became clear. The infant and mother responded to tuberculostatic therapy. Congenital tuberculosis is rare and is acquired in utero. Without therapy infant mortality is high whilst therapy is similar as in adults.

KEYWORDS

tuberculosis, fever with unknown cause, congenital tuberculosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEURS

Ellen J.M. Lensen, anios afdeling Obstetrie & Gynaecologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
H.H. van Heerbeek, aios huisartsgeneeskunde, afdeling VOHA, UMC St Radboud, Nijmegen
H.J. Brackel, kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
T.H.M. Hasaart, gynaecoloog, afdeling Obstetrie & Gynaecologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

CORRESPONDENTIEADRES

Ellen Lensen
 E-mail: ellen@lensen.nu

Chinese acupunctuur bij ivf: zijn er aanwijzingen voor een positief effect?

C.N.M. RENCKENS

'Uit verdwenen, verre of niet begrepen culturen en godsdiensten wordt zo'n beetje geplukt wat in de kraam te pas komt – slogans in plaats van de ziel – en die voddennaal wordt ons veroolgens voorgeschoteld als de spil waarom de wereld draait.'

Gerrit Komrij, Yin-Yangeritis

De Dienst Communicatie van de Vrije Universiteit kon tevreden zijn want haar persbericht van 3 oktober 2008, getiteld "Prof. Lex Bouter is onomstreden topwetenschapper", haalde alle kranten. Het bericht ging verder: "Prof. Bouter is als auteur betrokken bij een kleine 500 internationale wetenschappelijke publicaties en promotor van ruim 70 met succes verdedigde dissertaties. Hij schreef in zijn wetenschappelijke carrière meer dan vijftig systematische review artikelen over uiteenlopende onderwerpen voor gerenommeerde internationale wetenschappelijke tijdschriften, zoals onlangs over de relatie tussen acupunctuur en in vitro fertilisatie (ivf) in de *British Medical Journal* (...) De Vrije Universiteit is dan ook bijzonder trots op zijn rector magnificus en staat volledig achter zijn wetenschappelijke werkzaamheden."

Wat was hier toch aan de hand? Welnu, dat is snel verteld: de aanleiding tot dit ongebruikelijke persbericht waarin de VU zich gedwongen voelde haar rector magnificus, eerder als hoogleraar verbonden aan het EMGO-instituut, te verdedigen werd gevormd door zijn nominatie voor de Meester Kackadorisprijs 2008, een prijs bedoeld voor personen of instellingen die de kwakzalverij bevorderen, maar die in principe corrigeerbaar worden geacht. Bouter had de aandacht van de jury getrokken door de ophef

die een publicatie in het *BMJ*¹ had veroorzaakt. In die publicatie waarvan Bouter de laatste auteur was (en waarin hij als 'professor and vice-chancellor' [rector magnificus] werd betiteld) werd geconcludeerd dat acupunctuur de resultaten van ivf met 10% verbeterde. De publicatie trok ook aandacht in de lekenpers. Zo kopte het *Algemeen Dagblad* van 18 februari 2008: "Succes met ivf door naalden", om te vervolgen met "Acupunctuur vergroot de kans van slagen van ivf. Onderzoekers van de VU in Amsterdam en de universiteit van Maryland bestudeerden 1366 vrouwen die een ivf-behandeling ondergingen. (...) Het blijkt nu dat acupunctuur omgerekend zorgt voor één extra zwangerschap per tien ivf-behandelingen." Navraag bij de leiding van het ivf-centrum van de VU leerde dat men part noch deel had aan deze publicatie en dat men er ook niets van geloofde. Wel werd men daar – en hetzelfde gold voor andere ivf-centra – geconfronteerd met ivf-patiënten die hun acupuncturisten wilden meenemen naar de kliniek tijdens de puncties en de embryotransfers! Het was al lange tijd bekend bij ivf-behandelaars dat nogal wat patiënten zich alternatief laten meebehandelen en dat Chinese acupunctuur daarbij een van de meest populaire vormen is. Nog ongepubliceerd onderzoek onder 250 Noord-Hollandse fertiliteitspatiënten (persoonlijke mededeling Doodeman) leert dat 37% van hen één of meer alternatieve geneeswijze onderging, en dat dit percentage voor acupunctuur 13 bedroeg. Publiciteit over Bouters onderzoek heeft ongetwijfeld bij de kwetsbare vrouwen, wat ivf-patiënten immers zijn, het gebruik van acupunctuur bevorderd. Deze vrouwen worden op kosten gejaagd, krijgen absurde

theorieën over bouw en functie van het menselijk lichaam en valse hoop aangepraat en raken erover soms in conflict met de ivf-artsen: allemaal zeer onverkwikkelijk, maar "de Vrije Universiteit is bijzonder trots op zijn rector magnificus". Alle reden dus om de Chinese acupunctuur nog eens te beschrijven en om op zoek te gaan naar een verklaring voor het feit dat serieuze instellingen als *high impact journals*, doorgaans serieuze onderzoekers als Bouter, de WHO en zelfs de Cochrane Collaboration zich inlaten met dit merkwaardige Chinese atavisme. Vanuit die gremia wordt met enige regelmaat positief gerapporteerd over acupunctuur en ivf. Bouter staat beslist niet alleen. Hoe is zulks in godsnaam te verklaren?

CHINESE ACUPUNCTUUR

De in Brussel geboren en in Padua werkzame Andreas van Weesel of Andreas Vesalius (1514-1564) is degene geweest die in zijn magnum opus *De Fabrica Humani Corporis* een vrijwel foutloze atlas van de menselijke anatomie produceerde. In dit werk beschrijft hij ook waarom het naar zijn mening zo lang geduurd heeft voordat de anatomie de vooruitgang boekte, waaraan hij zo veel hij heeft bijgedragen. De doctores medicinae lieten het handwerk van de secties over aan de ongeletterde chirurgijns en deze toonden de geleerden slechts dat wat zij wensten te zien. "En zo worden alle zaken foutief onderwezen en verstrijken de dagen in vreemdsoortige disputen. De toeschouwers krijgen er minder te zien dan een slager op een vleesmarkt aan een dokter kan bijbrengen." Door het confucianistische verbod op lijkopening zou het in China

nog eeuwen duren voordat men ook daar een reëel beeld van de menselijke anatomie verkreeg.² Over de ouderdom van de acupunctuur bestaat geen eenstemmigheid. Globaal kan men stellen dat aanhangers van deze methode ervan overtuigd zijn dat de methode zo'n vijfduizend jaar oud is, terwijl meer objectieve Chinakeners de start van de acupunctuur dateren ten tijde van het verschijnen van de Nei Ching, het eerste boek waarin de techniek van de acupunctuur werd beschreven en dat tussen 300 en 100 voor Christus is verschenen. De filosofie achter de gedachte om door middel van het steken met naalden ziekte te behandelen is in mythen gehuld en er kan voornamelijk over worden gespeculeerd. Een bekende legende luidt dat een Chinese arts eens waarnam dat bij soldaten afwijkingen genazen nadat zij door een speer waren doorboord op een plek van het lichaam, die ver verwijderd was van de verwonde plek. Daarnaast wordt er wel gesuggereerd dat de methode oorspronkelijk diende om ziekmakende demonen, die in het antieke China aansprakelijk werden gesteld voor het ontstaan van ziekten, gelegenheid te bieden het lichaam te verlaten. Andere manieren om deze gevreesde demonen te bestrijden waren, vooral bij epidemieën, het afsteken van vuurwerk, het produceren van zeer veel lawaai op de bekende trommels en gongen, alsmede de optochten met de drakenmaskers. De Chinese wereldbeschouwing, die het kader vormde waarbinnen de kennis op geneeskundig gebied zich kon of liever gezegd niet kon ontwikkelen, berustte op het idee dat de mens leeft in harmonie met het heelal. Deze harmonie berustte zowel in de mens als in het heelal op een evenwicht tussen twee tegengestelde krachten: het Yin en het Yang. Yin vormde de negatieve pool met kenmerken als passief, donker en vrouwelijk. Het Yang-principe kenmerkte zich als actief, mannelijk en energetisch. Bij de mens zorgt evenwicht tussen Yin en Yang voor het behoud van de gezondheid. De twee tegengestelde krachten beheersen de circulatie van vitale energie 'Qi' door het lichaam. De vitale energie stroomt door onderhuidse holle kanalen,

die op de huid worden aangegeven als meridianen. Deze energiestroom staat in verbinding met zes holle organen en met zes solide organen. De stroom van deze energie heeft een dag-nachtritme met duidelijke consequenties voor de behandeling. De opvatting was namelijk dat de meridianen op een groot aantal plaatsen vlak onder de huid liepen en daar dus bereikbaar waren voor beïnvloeding door ter plaatse ingebrachte naalden. Deze punten vormden de zogenaamde acupunctuurpunten, waarvan er oorspronkelijk precies 365 werden beschreven. Dit aantal is echter overstreden; er zijn ook handboeken waarin zo'n tweeduizend punten zijn vermeld. Acupunctuurbeïnvloeding van Yangementen in de vitale energie dient bij voorkeur overdag plaats te vinden, terwijl de andere pool het best behandelbaar zou zijn in de nachtelijke uren. Waar in Europa de vooruitgang in de geneeskunde ongeveer twaalfhonderd jaar werd opgehouden door het kritiekloos navolgen van Galenus, daar duurde de periode van verstarring in China ongeveer tweeduizend jaar. Pas in de negentiende eeuw zou de kennismaking met westerse kennis de traditionele Chinese geneeskunde gaan bedreigen. Een verbod van de acupunctuur werd uiteindelijk in 1929 uitgevaardigd door de Kwomintangregering. In China was toen westerse medische kennis doorgedrongen in de vorm van vaccinaties, chirurgie, anatomie, anesthesie en lijkschouwing. Deze kennis bleek onverenigbaar met de primitieve denkbeelden die tot dan toe werden aangehangen. Na de overwinning van de communisten in 1949 werd op last van Mao Zedong de traditionele geneeskunde waaronder de acupunctuur weer nieuw leven ingeblazen. Een en ander geschiedde met veel ophef over de revolutionair-medische lijn van voorzitter Mao en onder veroordeling van de Westerse culturele agressie die traditionele Chinese waarden ten onrechte zou hebben verdrongen. Hoewel al sinds de 17e eeuw af en toe melding werd gemaakt van acupunctuur in het Westen had de geneeswijze nergens veel ingang gevonden.

OPBLOEI ACUPUNCTUUR IN HET WESTEN

De huidige populariteit van de acupunctuur in het ontwikkelde Westen werd ingeleid door het bezoek van Nixon aan China in 1971. De president en zijn gevolg werden getraceerd op een demonstratie van de acupunctuurtoepassing bij operaties. De journalist James Reston onderging zelf een acupunctuurbehandeling ter bestrijding van de napijn van een onder algemene narcose uitgevoerde appendectomie. In de *New York Times* verscheen daarover op 22 augustus 1971 een enthousiast verslag. Ook observeerde de invloedrijke journalist een longoperatie, waarbij ter verdooving slechts het punt galblaas 20 rechts werd aangeprikt. De patiënt was tijdens deze grote operatie bij kennis en peuzelde op mandarijntjes. Westerse culturele en wetenschappelijke delegaties, die vanaf die periode China begonnen te bezoeken, kregen sindsdien steeds dit soort scènes voorgeschoteld. Ze keerden naar hun vaderland terug met propagandamateriaal, films en meestal een setje acupunctuurnaalden. Getuigenverslagen beschreven het karakteristieke einde van dergelijke demonstraties: de zojuist geopereerde patiënt stapte van de operatietafel en roept: "Lang leve voorzitter Mao en welkom voor onze Amerikaanse gasten!" De overtuigingskracht van dit soort demonstraties was uiteraard enorm. Zowel leken als artsen stonden verbluft en in alle Westerse landen nam de belangstelling voor de acupunctuur sterk toe. De VPRO vertoonde op 25 november 1971 een film van een longoperatie onder acupunctuurverdooving. Het aantal acupuncturisten in ons land steeg in enkele jaren van minder dan tien tot vele duizenden, waaronder zelfs artsen. In 1975 verscheen in *Medisch Contact* een verslag van een in Rotterdam uitgevoerde gynaecologische buikoperatie onder acupunctuurverdooving.³ Geen wonder dat in 1975 in de Tweede Kamer door D66 werd aangedrongen op spoedige invoering van acupunctuuronderwijs aan de Nederlandse universiteiten. In internationaal verband organiseerde de WHO in 1979 een conferentie over acupunctuur in Peking, waar een lijst met 'indicaties'

werd opgesteld, waarbij acupunctuur toegepast kon worden. De lijst ging een eigen leven leiden en zo kon men menige autoriteit horen beweren dat onder andere doofheid, blindheid en dysenterie met acupunctuur succesvol behandeld konden worden! De WHO heeft zich daarvan nimmer gedistantieerd, integendeel: men publiceerde boekjes ter uniformering van de nomenclatuur⁴ en schreef een review van de wetenschappelijke literatuur over acupunctuur, die verder ging: bij talrijke indicaties werd acupunctuur nu als bewezen betiteld.⁵ Bij de zegetocht die de acupunctuur sinds 1971 in het Westen maakte, moest deze het aanvankelijk stellen zonder wetenschappelijke publicaties. Sindsdien is dat veranderd, eerst vooral door onderzoek in het Westen en pas later ook vanuit China en andere Aziatische landen. De Britse onderzoeker Mann die nog in 1975 vermoedde dat de voornaamste prestatie van de acupunctuur bestond uit de beschrijving van een groot aantal punten op het menselijk lichaam, waar kennelijk zonder veel risico naalden in kunnen worden gestoken, had die gegevens natuurlijk nog niet tot zijn beschikking. Is zijn uitspraak anno 2010 nog steeds houdbaar?

CHINESE ACUPUNCTUUR EN WETENSCHAP

Medisch-wetenschappelijk onderzoek begint idealiter met een te toetsen hypothese, die wordt beschreven tegen een achtergrond van reeds beschikbare, algemeen geaccepteerde en veelal ook goed controleerbare kennis. De mythologische basis van de Chinese acupunctuur werkt met een begrip- en apparaat dat op geen enkele wijze kan worden ingepast in of verklaard met onze kennis van de anatomie of fysiologie. Naarstig hebben westerse acupuncturisten gezocht naar correlaten voor de zogenaamde meridianen en acupunctuurpunten, daarbij de aanzienlijke variaties daarvan in diverse Chinese acupunctuuratlassen negerend, maar zij hebben de wetenschap niet kunnen overtuigen. Een van de meest uitgesproken alternatieve publicisten in ons land, de antroposofische arts-acupuncturist Arie Bos, tevens

docent wetenschapsfilosofie aan de medische faculteit te Utrecht, gaf recent toe dat er ter plaatse van de meridianen geen anatomische bijzonderheden kunnen worden aangetoond en suggereerde dat de met infraroodcamera's gevonden en exact met de meridianen overeenkomende banen moeten samenhangen met het 'fotonenveld'. Hij betoonde zich verbaasd dat de oude Chinezen dat zo lang geleden al hadden gevonden.⁶ De onverenigbaarheid van uitgangshypothesen en veronderstelde werkingsmechanismen uit de alternatieve geneeskunde met ons succesvolle biomedische model zet elk onderzoek naar de werkzaamheid van alternatieve geneeswijzen op de ernstige achterstand van een zeer lage dan wel non-existente a-priori plausibiliteit. Verstandige mensen hebben er daarom met regelmaat voor gepleit dit soort onderzoek, dat toch geen serieus arts zal overtuigen, überhaupt niet te verrichten. De betrouwde Petr Skrabanek was een der eersten, die in zijn nog altijd lezenswaardig artikel 'Demarcation of the absurd' stelde dat 'Extraordinary claims require extraordinary evidence. Randomised clinical trials of absurd claims are more likely to mislead than illuminate'.⁷ Veel effect heeft Skrabaneks oproep echter niet gehad, want er zijn inmiddels niet alleen RCT's over acupunctuur gepubliceerd en systematische reviews over deze RCT's, maar ook al bijvoorbeeld gezaghebbende 'systematic reviews of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005', waarvan de conclusie overigens luidde dat er geen bewijs was dat acupunctuur voor enige indicatie bewezen effectief was.⁸ Tegelijkertijd kan vastgesteld worden dat er in 2008 naast de publicatie met Bouter nog drie andere systematische reviews werden gepubliceerd over ivf en acupunctuur en wel met elkaar tegensprekende conclusies!⁹⁻¹¹ In dit troebele water kan dus elke ketter zijn letter vinden: het zogenaamde cherry picking uit de medische literatuur heeft tegenwoordig de speurtocht naar bijbelplaatsen als onderbouwing van kerkelijke schisma's ruimschoots overtroffen.

Terwijl wij dus alle begrip kunnen

opbrengen voor mensen die op publicaties in wetenschappelijke tijdschriften over acupunctuur alleen nog maar geïrriteerd kunnen reageren en deze snel overslaan om over te gaan tot de orde van de dag, wil ik hier toch een poging doen om de betrouwbaarheid van positief uitvallend onderzoek naar alternatieve geneeswijzen in het algemeen en naar dat van acupunctuur in het bijzonder te onderzoeken. Recent drong ik er bij de redactie van *Human Reproduction* – naar aanleiding van een artikel waaruit bleek dat nep-acupunctuur bij ivf beter hielp dan echte acupunctuur¹² – op aan te stoppen met het publiceren van dit type research,¹³ maar men reageerde helaas niet. Ook onder de lezers van het *NTOG* bevinden zich wellicht mensen met een even 'open mind' als die aanwezig op de redactie burelen van *Human Reproduction* te Brussel.

PROBLEMEN VAN HET ONDERZOEK NAAR ALTERNATIEVE GENEESWIJZEN IN HET ALGEMEEN

De Amerikaanse methodoloog Bausell deed interessant onderzoek naar de geloofwaardigheid van trials op alternatief-geneeskundig gebied.¹⁴ Hij spoorde 45 RCT's over alternatieve geneeswijzen op die in de periode 2000-2009 gepubliceerd werden in de top-vier Amerikaanse (*high impact*) medische tijdschriften, te weten de *NJEM*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* en *Archives of Internal Medicine*. Hij beoordeelde deze 45 RCT's op drie eenvoudige methodologische criteria: een placebocontrole, minder dan 25% uitvallers en ten minste 50 deelnemers in elke arm. Van de 26 RCT's die aan die drie eisen voldeden, waren er slechts twee (7,7%) positief voor de onderzochte geneeswijze, terwijl 55,5% van de trials die niet aan de criteria konden voldoen, positief uitviel ($p < 0,01$). Van de twee goedgekeurde positief uitgevallen trials was er één gefinancierd door de kruidenfirma die het middel in de handel bracht, terwijl er bij de andere kritiek op de geloofwaardigheid van de placebocontrole mogelijk was. Alle acht acupunctuurtrials van goede kwaliteit vielen negatief uit. Critici van Bausell zouden kunnen

beweren dat zijn conclusies anders zouden hebben geluid als hij ook niet-Amerikaanse tijdschriften had meegenomen in zijn analyse. Had hij niet ook Franstalige, Duitstalige en met name Chineestalige publicaties moeten meenemen? De conclusies zouden dan wel zeker anders hebben geluid, maar of de conclusies beter zouden zijn geweest valt te betwijfelen. Zo vond een systematische review over acupunctuurtrials uit 1998 een aanzienlijke geografische invloed op de uitkomsten: in de onderzochte periode was 100% van de Chinese en Russische publicaties positief.¹⁵ Includeren van tijdschriften met een lagere impactfactor, van niet-Engelstalige publicaties en van tijdschriften gewijd aan alternatieve geneeskunde zou dus een ander beeld hebben opgeleverd, maar Bausell toont een omgekeerde evenredigheid tussen de kans op een positieve uitkomst en de methodologische kwaliteit overtuigend aan, een feit dat ook al door anderen was gevonden.¹⁶ In ons land had Ter Riet daar reeds in 1989 op gewezen.¹⁷

O'Connell et al. deden onderzoek naar de zogenaamde *interpretive bias* in de analyse van goed uitgevoerd onderzoek.¹⁸ Zij deden dit weliswaar aan de hand van een casus waarin de werkzaamheid van acupunctuur bij chronische lage rugpijn werd onderzocht, maar uit deze casus kunnen zeker lessen voor vergelijkbaar onderzoek op alternatief-geneeskundig terrein worden getrokken. Zij legden de resultaten van de GERAC (*German Acupuncture*) studie naar lagerugpijn onder de loep. Deze studie uit 2007 kreeg veel media-aandacht en bracht de Duitse overheid ertoe acupunctuur bij deze indicatie te vergoeden, terwijl ook het Britse NICE na de GERAC-studie acupunctuur in zijn standaard over lage rugpijn als werkzaam betitelde. De studie kende drie onderzoekarmen: echte acupunctuur, nep-acupunctuur (*sham-acupuncture*) en 'conventionele behandeling'. Er waren geen verschillen tussen de echte en de nep-acupunctuur, maar beide waren beter dan de conventionele behandeling. O'Connell wijst erop dat de teleurstelling en lage verwachtingen van degenen die het moesten doen met een behandeling van (eerder al on-

succesvol gebleken) conventionele aard daardoor een negatief placebo-effect ('nocebo-effect') gehad zullen hebben. Ze beklemtonen eveneens de grote invloed van het verwachtingspatroon van de patiënt op de uitkomsten en wezen erop dat in een andere GERAC-studie onder de alsnog-weigeraars mee te doen aan zo'n studie, na indeling in een van de groepen een zeer ongelijke verdeling over de vooraf-verwachtingen werd vastgesteld. Van de 13% mensen die zich terugtrokken was 85% toebedeeld geweest aan conventionele therapie en 15% aan de acupunctuurgroep: zo kweek je een groep 'gelovigen'.

Wider et al. uit de groep van Ernst beschreven de valkuilen bij het maken van systematische reviews op alternatief-geneeskundig terrein.¹⁹ Deze groep heeft een enorme ervaring met het schrijven van systematische reviews, juist op dit terrein, en staat er beslist niet afwijzend tegenover. Ernst zelf nam expressis verbis afstand van bezwaren à la Skrabanek tegen het doen van onderzoek van absurde claims.²⁰ Het belang van verklaring en pathofysiologisch redeneren zou in deze tijd ondergeschikt moeten worden gemaakt aan de uitkomsten van methodologisch zuivere trials. Wider wijst erop dat de uiteenlopende resultaten van bijvoorbeeld de vier systematische reviews over ivf-acupunctuur uit 2008 verklaard moeten worden uit oppervlakkig bezien geringe verschillen in zoektermen, in- en exclusiecriteria, methoden van zoeken in de literatuur en in de analyse. Zij wijzen er voorts op dat veel publicaties over alternatieve geneeskunde verschijnen in alternatief-geneeskundige tijdschriften, die veelal niet in MEDLINE zijn opgenomen. Een niet onaanzienlijk aantal van dergelijke tijdschriften is niet-Engelstalig, hetgeen de beheersing van andere talen vereist dan wel de (kostbare) inzet van vertalers. Veel dergelijke publicaties rapporteren ook onderzoek in zeer algemene termen, bijvoorbeeld over het effect van fytotherapie bij ziekte X of dat van alternatieve geneeswijzen bij Y. Niet zelden worden alternatieve ziektebeelden genoemd, die niet zijn te vertalen in de reguliere taxonomie van de geneeskunde. De geografische bias¹⁵ werd hierboven

al genoemd; daarnaast wijst Wider ook op publicatiebias en de grote gevarieerdheid van dit type trials met weinig gestandaardiseerde *materials and methods*, alsmede de vaak weinig uitgewerkte beschrijving van de onderzochte interventie.

Interpretatiebias komt regelmatig voor en verklaart waarom auteurs en in hun kielzog verzekeraars en beleidsmakers soms ten onrechte concluderen dat het effect van een alternatieve geneeswijze aangetoond is. Niet zelden berust die conclusie op *noninferiority* ten opzichte van oudere (nog) wel geaccepteerde behandelwijzen, terwijl het onderzoek geen verschil aantoonde tussen de verumgroep en de controlegroep. Dit fenomeen doet zich soms voor bij reguliere behandelwijzen van dubieuze werkzaamheid, zoals die van massage of fysiotherapie bij rugpijn of het effect van antidepressiva bij lichte depressies, indien bijvoorbeeld vergeleken met St. Janskruid. Bausell betoogde in zijn mooie boek *Snake Oil Science* daarom terecht dat alternatieve geneeswijzen altijd tegen een placebo moeten worden getest.²¹

PROBLEMEN, SPECIFIEK VOOR ACUPUNCTUUR-ONDERZOEK

Een van de basisvoorwaarden van goed onderzoek is het blinden, liefst dubbelblind, van het onderzoek en het vinden van een betrouwbare controlegroep. Het ontwikkelen van een betrouwbare *sham-acupuncture* blijft een probleem, waarbij meestal de toevlucht wordt gezocht tot het prikken in niet-acupunctuurpunten of het oppervlakkig niet-penetrerend aanraken van de acupunctuurpunten met tandenstokers. Blinden van de onderzoeker blijft echter bijzonder lastig. Er is hier wel vooruitgang geboekt, want het komt nu af en toe voor dat de placeboarm superieur is aan de verumgroep.

CONCLUSIE

Dat acupunctuur werkzaam zou zijn bij ivf is a priori natuurlijk zeer onwaarschijnlijk, gegeven de mythologie waarop de Chinese naaldkunst berust. Niet geremd

door deze beroerde voorafkans is de laatste decennia veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van acupunctuur bij deze indicatie en niet alle onderzoek is tegenwoordig van slechte kwaliteit. Positieve trials zijn veelal van geringe kwaliteit en naarmate de methodologie beter is, blijkt de kans op een positieve uitkomst kleiner. Verklaringen voor het feit dat zelfs systematische reviews positief kunnen uitvallen, zijn hierboven genoemd en zijn voornamelijk terug te voeren op publicatiebias en op het includeren van trials van slechte kwaliteit, veelal uit niet-Engelstalige tijdschriften en tijdschriften met een lage impactfactor. Zelfs bij goed uitgevoerd onderzoek moeten – interpretatiebias! – de analyse en de conclusies argwanend worden bekeken, want de onderzoekers zijn veelal aanhangers van de onderzochte geneeswijze en zij zullen er alles aan doen de zaak zo fraai mogelijk voor te stellen. Vergeet ook nooit dat deze onderzoekers tijdens dit onderzoek veel robuuste reguliere biomedische wetenschap moesten kunnen verdringen. Met deze kennis in het achterhoofd kunnen wij ons moeiteloos vinden in Bausells hardvochtige conclusie: ‘CAM therapies are no more effective than placebos when tested with adequate experimental control.’¹⁴ En dat geldt in elk geval ook voor acupunctuur bij ivf.

Literatuur

1. Mannheimer E, Zhang G, et al. *Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth in women undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis.* *BMJ* 2008;336:545-9.
2. Renckens, Cees. *Acupunctuur.* In: Renckens C. *Hedendaagse kwakzalverij.* Amsterdam: Prometheus, 1992.
3. Hoyinck van Papendrecht HPCM. *Dubbelzijdige adnexectomie onder acupunctuur-analgesie.* *Medisch Contact* 1975;:1629-30.
4. Anonymus. *Review and analysis of reports on controlled clinical trials.* Geneva: WHO, 2003.
5. Anonymus. *Standard acupuncture nomenclature. A brief explanation of 361 classical acupuncture point names and their multilingual comparative list.* 2nd ed. Manila: WHO, 1993.
6. Bos, Arie. *Hoe de stof de geest kreeg/ De evolutie van het Ik.* Bijlage I Geneeskunde. Zeist: Christofoor, 2008.
7. Skrabanek P. *Demarcation of the absurd.* *Lancet* 1986;1(8487):960-1.
8. Derry CJ, Derry S, et al. *Systematic review of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005.* *Clinical Medicine. Journal of the RCP of London* 2006;6:381-6.
9. Cheong Y, Hung Y, Ng E, Ledger W. *Acupuncture and assisted conception..* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4, CD006920.
10. El-Toukhy T, et al. *A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilization.* *BJOG* 2008;115:1203-13.
11. Ng E, So W, Gao J, Wong Y, Ho P. *The role of acupuncture in the management of infertility.* *Fertility and Sterility* 2008;90:1-13.
12. Renckens CNM. *RCT of real versus placebo acupuncture in IVF.* *Human Reproduction* 2009;24:1237. doi:10.1093/humrep/dep055 F.
13. So EWS, Ng EHY, Wong YY, Yeung WSB, Ho PC. *A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment.* *Hum Reproduction* 2009; 24:341-8.
14. Barker Bausell R. *Are positive alternative therapy trials credible? Evidence from four high-impact medical journals.* *Evaluation & the Health Professions* 2009;32:349-69.
15. Vickers A, et al. *Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials.* *Controlled Clinical Trials* 1998;19:159-66.
16. Ernst E. *A systematic review of systematic reviews of homeopathy.* *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2002;54:577-82.
17. Riet G ter, Kleijnen J, Knipschild P. *De effectiviteit van acupunctuur. Nawoord en aanbevelingen.* *Huisarts en Wetenschap* 1989;32:308-12.
18. O’Connell NE, Wand BM, Godacre B. *Interpretive bias in acupuncture research? A case study.* *Evaluation & the Health Professions* 2009;32:393-409.
19. Wider B, Boddy K. *Conducting systematic reviews of complementary and alternative medicine: common pitfalls.* *Evaluation & the Health Professions* 2009;32:417-30.
20. Ernst E. *Researching the ‘absurd’. Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003;8:308.
21. Barker Bausell R. *Snake Oil Science. The truth about complementary and alternative medicine.* Oxford: OUP, 2007.

SAMENVATTING

Acupunctuur verkreeg populariteit in het Westen sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw. De methode is ook populair onder ivf-patiënten en met enige regelmaat verschijnen wetenschappelijke publicaties die de claim van werkzaamheid ondersteunen. Dat geschiedt soms zelfs in de vorm van de meest gezaghebbende beoordeling, de systematische review van gerandomiseerde trials. In dit artikel wordt kortweg de oorsprong van de Chinese acupunctuur beschreven en worden verklaringen aangedragen voor het soms positief uitvallen van onderzoek naar de werkzaamheid van dit absurde primitivisme. Deze verklaringen zijn met name publicatiebias, het includeren van trials van slechte kwaliteit, veelal uit niet-Engelstalige tijdschriften en tijdschriften met een lage impactfactor alsmede interpretatiebias na goed uitgevoerd onderzoek. De conclusie luidt dat in methodologisch goed onderzoek vrijwel nooit een effect boven het placebo-effect wordt gevonden en dat alternatieve geneeswijzen, inclusief

acupunctuur bij ivf, alleen daaraan hun vermeende resultaten danken.

TREFWOORDEN

ivf, acupunctuur, systematische reviews, WHO, Bouter

SUMMARY

Acupuncture obtained popularity in the West since the seventies. The treatment is quite popular amongst patients undergoing IVF and indeed positive reports on the effect of IVF on IVF-results have been published. Such positive reports sometimes are the outcome of systematic reviews of randomised trials, usually considered as very reliable. In our article we briefly describe the origin of Chinese acupuncture and the primitive belief-system on which it is based, after which we address the question how to explain the positive outcomes of studies with acupuncture, boasting a very poor a priori biological plausibility. We demonstrate that positive outcomes do not reflect real efficacy, but are the result of publication bias and the inclusion of

trials of low quality, often published in journals with a low impact factor and in non-English journals. After qualitatively good research not infrequently the analysis and conclusions are not correct as a result of interpretive bias. We conclude that the observed results of alternative therapies, including acupuncture in IVF, are no more than placebo-effects.

KEYWORDS

IVF, acupuncture, systematic reviews, WHO, Bouter

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

AUTEUR

Dr. Cees Renckens, vrouwenarts, afdeling Gynaecologie, Westfriesgasthuis, Hoorn en voorzitter van de Vereniging tegen de Kwakzalverij

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. C. Renckens
e-mail: renckens@xs4all.nl

Commentaar bij voorgaande artikel

Vergroot ivf zonder acupunctuur bij onverklaarde subfertiliteit de kans op het krijgen van een kind?

B.W. MOL

De kritiek van collega Renckens op het werk van Bouter en collega's richt zich op het feit dat er geen pathofysiologische grond is voor effectiviteit van acupunctuur bij ivf. Daarom, aldus Renckens, moet een positief effect zoals gerapporteerd in de meta-analyse van Bouter wel berusten op hetzij methodologische fouten die resulteren in positieve tekening van het onderzoeksresultaat dan wel toeval.

Het is denk ik goed vast te stellen dat bewijs voor de werkzaamheid van ons medisch handelen berust

op een tweetal principes. Enerzijds dient er een pathofysiologische verklaring te zijn voor het feit dat een behandeling werkt, en daarnaast is er de noodzaak tot onderbouwing van deze verklaring met epidemiologische data.

De kritiek van Renckens op het ontbreken van een pathofysiologisch concept van de werkzaamheid van acupunctuur zou kunnen worden ondervangen door nieuw fundamenteel of translationeel onderzoek waarin een verklaring wordt gegeven voor het feit dat acupunctuur bij

ivf werkt. Een andere mogelijkheid is om, nu eerdere meta-analyses van gerandomiseerde trials hebben getoond dat er mogelijk een gunstig effect is van acupunctuur op ivf, nieuwe, goed ontworpen gerandomiseerde trials op te zetten die transparant gerapporteerd worden. Op deze manier kan de onzekerheid over de werkzaamheid van acupunctuur bij ivf verkleind worden. Het is goed te realiseren dat ook ten aanzien van ivf zelf het pathofysiologische concept van de werkzaamheid bij een aantal indicaties

ontbreekt. In gevallen waarbij de vrouw tubapathologie of ernstige endometriose heeft, of waarbij de man zeer slecht sperma heeft, komen de gameten van het paar niet bij elkaar. Het verrichten van ivf of ivf-ICSI bij deze patiënten heeft dan als doel om de gameten van het paar bij elkaar te brengen, daar waar dat langs natuurlijke weg niet lukt. Bij onverklaarde subfertiliteit echter bestaat geen goede pathofysiologische verklaring waarom ivf, dat als gezegd niets anders is dan het bij elkaar brengen van gameten buiten het lichaam van de vrouw, effectiever zou zijn dan moeder natuur. Zeker bij de oudere vrouw bij wie een verklaring voor het uitblijven van de zwangerschap ligt in een daling van de kwaliteit van de eicellen, lijkt het verrichten van ivf vanuit pathofysiologisch oogpunt een onzinnige behandeling, misschien wel net zo onzinnig als het verrichten van acupunctuur bij ivf. Het feit dat ivf echter ook uitgebreid wordt toegepast bij onverklaarde

subfertiliteit betekent dat er blijkbaar goede epidemiologische data moeten zijn waaruit blijkt dat ivf bij onverklaarde subfertiliteit een effectieve behandeling is. Zulke data ontbreken echter. Sterker nog, recente studies laten zien dat het aandeel van ivf in het tot stand komen van zwangerschappen in subfertiele populatie met onverklaarde subfertiliteit zeer gering is en dat ivf alleen effectief lijkt te zijn bij tubapathologie, endometriose of ernstige mannelijke factor.¹ Mijns inziens moeten wij dan ook in eerste instantie zelf schoon schip maken alvorens kritiek te hebben op anderen. Ook collega Renckens biedt in zijn praktijk naar ik aanneem ivf aan kwetsbare paren met onverklaarde subfertiliteit aan. Net als bij acupunctuur bij ivf bestaat hiervoor geen pathofysiologische grondslag en zijn er, in vergelijking met acupunctuur, zelfs geen epidemiologische data te vinden die een dergelijke handelwijze onderbouwen. Dergelijke epide-

miologische data moeten er komen, voordat wij door kunnen gaan met het aanbieden van ivf aan paren met onverklaarde subfertiliteit. Laten we eerst maar eens aantonen dat zelfs een eenmalige punctie van een follikel effectief is. De kwakzalverij de wereld uit, om te beginnen uit de Nederlandse obstetrie en gynaecologie.

Literatuur

1. Brandes M, Hamilton CJ, Bruin JP de, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Hum Reprod* 2010;25:118-26.

AUTEUR

Ben Willem Mol, lid van de Vereniging ter bestrijding van de kwakzalverij

CORRESPONDENTIEADRES

Ben Willem Mol
E-mail: b.w.mol@amc.uva.nl

FOCUS

Komt een vrouw post partum met een voetschimmel bij de dokter

W. KOLKMAN, TH.H.M. PLOKKER EN K.W.M. BLOEMENKAMP

Een 43-jarige para 2 bezoekt drie maanden post partum de huisarts in verband met een voetschimmel en ontwikkelt tijdens het consult een aanval van drukkende pijn rechts op het sternum. Deze klacht heeft patiënte in de week voor het bezoek aan de huisarts een paar keer eerder gehad en de pijn verdween steeds spontaan. De huisarts verricht een ecg en verwijst patiënte in verband met afwijkingen op het ecg naar de cardioloog. Patiënte heeft geen cardiale risicofactoren of cardiaal belaste voorgeschiedenis. Zij is drie maanden geleden ongecompliceerd bevallen van haar tweede kind. Haar eerste bevalling eindigde in een secundaire sectio caesarea.

De cardioloog ziet op de spoedeisende hulp een vrouw met typische angina pectoris die meer dan één

dag bestaat. Het laboratoriumonderzoek toont een verhoogd troponine en het ecg een sinusritme



Figuur 1. ECG afwijkingen.

van 65 slagen per minuut met normale geleidingstijden, pathologische Q-vorming in II, III, aVF, met daarbij ST-elevatie in II, III, aVF, en reciproke ST-depressie in I, aVL en ST-depressie V2-V4, passend bij inferior-posteriormyocardinfarct. Gezien de afwijkingen op het ecg wordt besloten tot een spoedhartkatheterisatie, waarbij een dissectie wordt vastgesteld van zowel de rechter coronairarterie (RCA), als van de aftakkingen van de hoofdstam van de linker coronairarterie (LCA): de ramus descendens anterior (RDA) en de ramus circumflexus (RCx).

Omdat het een inferior-posteriormyocardinfarct betreft dat wordt veroorzaakt door de dissectie in de RCA, wordt deze laesie gedotterd en wordt een stent geplaatst. De dissectie van de RDA en RCx worden op dat moment ongemoeid gelaten.

In verband met aanhoudende angina pectoris vindt er een paar dagen later chirurgische revascularisatie (bypassoperatie) plaats. Er wordt een arteriële bypassgraft geplaatst op de RDA en een tweede arteriële bypassgraft op de RCx.

Patiënte wordt één week na ontslag opnieuw opgenomen op de hartbewaking wegens angineuze klachten. Voor deze thoracale pijn wordt geen cardiale oorzaak gevonden en een expectatief beleid wordt gevolgd. Momenteel maakt patiënte het goed en is zij herstellende. Zij volgt poliklinisch hartrevalidatie.

Concluderend: een inferiormyocardinfarct op basis van spontane coronairarteriedissectie (SCAD) van de RCA in de postpartumperiode, waarvoor spoeddotterprocedure met stentplaatsing en in tweede instantie chirurgische revascularisatie van de overige coronairen plaatsvonden.

COMMENTAAR

De piekincidentie van zwangerschapsgerelateerde SCAD is in de tweede week post partum. De vroegst beschreven casus was in de zevende zwangerschapsweek en de laatste was drie maanden post partum. Tussen 1952 en 2008 zijn totaal 83 zwangerschapsgerelateerde SCAD's beschreven, waarvan 72% (60/83) plaatsvond in de postpartumperiode.

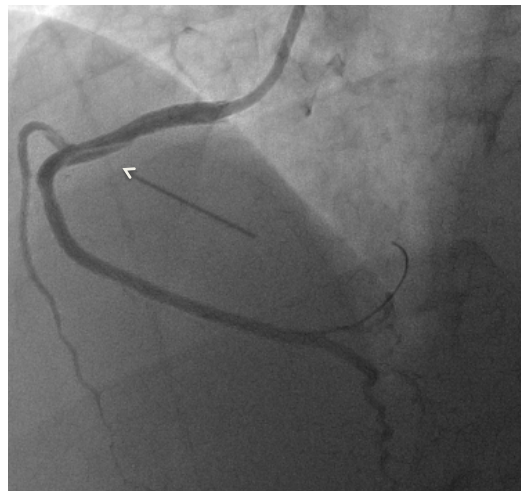
De klinische presentatie van SCAD is wisselend en kan variëren van asymptomatisch tot het beeld van een myocardinfarct en acute hartdood.

De rol van de zwangerschap in de pathogenese van SCAD is vooralsnog onduidelijk. De verandering in hormonen speelt vermoedelijk een grote rol. Met name de hoge waarden van oestrogenen kunnen de architectuur van de normale wand van de arterie aantasten, waardoor de wand vatbaar wordt voor spontane dissectie. Daarnaast leiden een toegenomen cardiac output, toegenomen totaal bloedvolume en veranderde drukken durante partu tot verhoogde druk op de arteriewand.

Hormonale en hemodynamische veranderingen kunnen dus tijdens en na de zwangerschap leiden tot een ruptuur in de intima van de arteriewand en dissectie van de kransslagader. Ondanks het feit dat SCAD vaker post partum voorkomt, is het ook van belang een zwangere met verdenking op SCAD multidisciplinair te benaderen om de diagnose tijdig te onderkennen en een eventuele behandeling in te stellen.

Literatuur

1. Appleby CE, Barolet A, Ing D, Ross J, Schwartz L, Seidelin P, et al. Contemporary management of pregnancy-related coronary artery dissection: A single-centre experi-



Figuur 2. Dissectie van kransslagader.

ence and literature review. *Exp Clin Cardiol* 2009;14:e8-e16.

2. Tanis W, Stella PR, Pijlman AH, Kirkels JH, Peters RHJ, Man FH de. Spontaneous coronary artery dissection: current insights and therapy. *Netherlands Heart Journal* 2008;16:344-9.
3. La Chapelle CF, Schutte JM, Schuitemaker NEW, Steegers EAP, Roosmalen J van. Maternal mortality due to vascular dissection and rupture in the Netherlands, submitted 2010.

AUTEURS

Mevrouw. dr. Wendela Kolkman, gynaecoloog in opleiding, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

Dr. Thijs H.M. Plokker, cardioloog in opleiding, afdeling Cardiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Mevrouw. dr. Kitty W.M. Bloemenkamp, gynaecoloog-perinatoloog, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

CORRESPONDENTIEADRES

LUMC

Dr. W. Kolkman

Afdeling Gynaecologie en Obstetrie

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: W.Kolkman@LUMC.nl

Wat is het effect van hulp bij het stoppen met roken tijdens de zwangerschap?

L. TRÜGG EN M. OUDJIK

INLEIDING

Het is algemeen bekend dat roken ernstige gevolgen kan hebben op de zwangerschap en het ongeboren kind. De belangrijkste risico's zijn een verhoogde kans op spontane vroeggeboorte en dysmaturiteit, met alle langetermijngevolgen van dien. In Nederland rookt 14% van de vrouwen bij aanvang van de zwangerschap, 22% hiervan stopt gedurende de zwangerschap. Dit betekent dat in totaal 11% de gehele zwangerschapsduur doorrookt.¹

Een veelvoorkomende misvatting is de aanname dat het schadelijke effect van roken tijdens zwangerschap onomkeerbaar is. Onlangs is het tegendeel gebleken. McCowan laat zien dat stoppen met roken in het eerste trimester van de zwangerschap (< 15 wkn AD), de risico's op een vroeggeboorte of een dysmatuur kind tot hetzelfde niveau terugbrengt als dat van niet-rokers. Zwangeren die blijven roken hebben een significant hogere kans op spontane vroeggeboorte en groei beperking (OR 3.2 CI 1.42-7.23 resp. OR 1.8 CI 1.0-3.0).²

Deze nieuwe gegevens zouden een impuls moeten vormen voor medici om rokende zwangeren structureel hulp aan te bieden bij het stoppen met roken en hen te wijzen op de positieve effecten hiervan. Het is noodzakelijk allereerst de effectiviteit van zulke interventies te meten, alvorens deze structureel toe te passen in de dagelijkse praktijk.

PICO

Wat is het effect van hulp bij het stoppen met roken tijdens de zwangerschap?

P: Zwangeren die roken
I: Hulp bij het stoppen met roken
C: Routinematig advies om te stoppen
O: Het stoppen met roken, prematuriteit en dysmaturiteit

ZOEKSTRATEGIE

Zoektermen in de Pubmed database: "smoking cessation" [Mesh] AND "pregnancy" [Mesh] AND "smoking cessation interventions" [Mesh]
 Resultaten: 244 artikelen. Er is gekozen om de Cochrane Review van augustus 2009 te bespreken; veel van de gevonden artikelen zijn hierin opgenomen.

RESULTATEN

Lumley et al.³ onderzochten door middel van een analyse van 72 trials de effectiviteit van ontwik-

kelde interventies om zwangere vrouwen te laten stoppen met roken. Daarnaast werd het effect van deze interventies op de gezondheid van moeder en kind onderzocht. Er werden 65 RCT's en 9 cluster-randomised trials van 1975 tot en met 2008 geanalyseerd. Hierbij werden meer dan 25.000 zwangere vrouwen die rookten bij aanvang van de studie geïncludeerd. Vijf verschillende interventietypes zijn onderzocht: cognitieve gedragstherapie, fase-interventies, feedback, financiële beloning en farmacologische interventies.

Cognitieve gedragstherapie richt zich op het veranderen van bepaalde gedachte- en gedragspatronen die patiënten ervan weerhouden te stoppen met roken. Fase-interventies zijn gebaseerd op de veranderingsfase waarin de patiënte verkeert. Er zijn drie fasen, namelijk de premotivationale (bewustwording), de motivationale (motivatie) en de postmotivationale fase (actie). Bij feedbackinterventies wordt aan de hand van echo's en het meten

Primaire uitkomstmaat	Interventie (n/N)	Controle (n/N)	Risk-ratio	95% CI
Staken van roken	9354/10906	9359/10352	0,94	0,93-0,96
Laag geboortegewicht (<2500 gram)	359/5003	435/4913	0,83	0,73-0,95
Prematuriteit (<37 wkn amenorroeduur)	350/6027	402/5903	0,86	0,74-0,98

Tabel 1. Effect van interventies op primaire uitkomstmaten.

Staken van roken is gemeten aan de hand van het aantal doorrookende zwangeren.

n = respectievelijk aantal doorrookende zwangeren, aantal neonaten met laag geboortegewicht, aantal vroeggeboorten

N = totaal aantal zwangeren

van bijproducten van nicotine in de urine feedback gegeven over de gezondheid van de foetus. Met de financiële-beloningsmethode wordt abstinentie gestimuleerd door het uitkeren van een oplopend bedrag aan tegoedbonnen, enkel als controle uitwijst dat de urine schoon is. Onder farmacologische interventies worden nicotinevervangende therapie en bupropion verstaan. Patiënten in de controlegroep kregen het routinematige advies om te stoppen met roken.

Primaire uitkomstmaten waren het staken van roken, laag geboortegewicht en vroeggeboorte. Er werd een significante maar geringe reductie gevonden in het doorroken tijdens de zwangerschap in de interventiegroep (RR 0.94 CI: 0.93-0.96 $p < 0.00001$, tabel 1). Een groter effect werd gezien op de perinatale uitkomsten: dysmaturiteit en prematuriteit (RR 0.83 CI: 0.73-0.95 $p = 0.0079$ resp. RR 0.86 CI: 0.74-0.98 $p = 0.030$). Er was geen significant verschil in extreem laag geboortegewicht, intra-uteriene vruchtdood, NICU-opnames of perinatale sterfte.

Tabel 2 laat de onderverdeling van de interventietypes zien, met als uitkomstmaat het stoppen met roken. Het verstrekken van een financiële beloning geeft het beste resultaat (RR 0.76 CI: 0.71-0.81). Tussen de vier andere interventies wordt weinig verschil gemeten.

Wijze van Interventie	Interventie (n/N)	Controle (n/N)	Risk Ratio	95 % CI
CGT	4253 / 4929	4203/4641	0,95	0,93-0,97
Fase	2285 / 2587	2220/2486	0,99	0,97-1,00
Feedback	259 / 312	240/260	0,92	0,84-1,02
Financiële beloning	415 / 642	549/643	0,76	0,71-0,81
Farmacologisch	536 / 610	505/537	0,95	0,92-0,98

Tabel 2. Effect van verschillende interventietypes op het stoppen met roken. Stoppen met roken is gemeten aan de hand van het aantal doorrokende zwangeren. n = aantal doorrokende zwangeren
 N = totaal aantal zwangeren

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Gezien het nog altijd hoge percentage zwangere rokers en het positieve effect van stoppen met roken op de gezondheid van het kind, is het vanuit medisch oogpunt belangrijk om zwangeren hulp te bieden bij het stoppen met roken, bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de zwangerschap. De hierboven genoemde interventies tonen alle een afname in het aantal doorrokers tijdens de zwangerschap. Deze afname is echter klein; absoluut stoppen zes op 100 vrouwen in de interventiegroep. Daarentegen wordt in de interventiegroep een grotere afname bereikt in het aantal vroeggeboorten en dysmature neonaten. Met een NNT van respectievelijk vijf (vroeggeboorte) en zeven (dysmaturiteit) kan men stellen dat het loont om interventies toe te passen op deze patiëntenpopulatie.

Literatuur

1. *Lanting CI, Segaar D, Crone MR en Wouwe JP van. Licht dalende prevalentie van roken rondom*

de zwangerschap. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:2566-9.

2. *McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. BMJ 2009;338:b1081.*
3. *Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001055.*

AUTEURS

Lore Trügg, Co-assistent, afdeling Verloskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
Martijn Oudijk, Gynaecoloog, afdeling Verloskunde, UMC Utrecht

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. M.A. Oudijk, gynaecoloog
UMCU
Afdeling Verloskunde
KE 04.123.1
Postbus 85090
3508 AB Utrecht

Perinatale sterfte (4): Bij nacht en ontij

T. DE NEEF EN A. FRANX MET MEDEWERKING VAN J.W.M. HUTTEN EN G.P. WESTERT

INLEIDING

In eerdere afleveringen van deze rubriek hebben we aandacht gegeven aan perinatale sterfte in relatie tot zwangerschapsduur, in relatie tot de interventies aan het begin van de baring en met betrekking tot atermen stuitligging. De maatschappelijke discussie over 24-uurszorg stimuleert ons om ook nauwkeurig te kijken naar de verschillen tussen dag en nacht in de kans op perinatale sterfte. In het bijzonder zijn wij natuurlijk geïnteresseerd in aanwijzingen dat verschillen in de kans op perinatale sterfte tussen dag en nacht kunnen worden gerelateerd aan verschillen in de kwaliteit van zorg.

POPULATIEVERSCHILLEN

Kinderen die 's nachts worden geboren hebben een grotere kans op perinatale sterfte dan kinderen die overdag worden geboren.¹ Uit de LVR2 berekenden wij voor de periode 1999-2009 dat voldragen eenlingkinderen die geboren werden tussen 20.00 uur en 08.00 uur (de 'nacht') een kans op perinatale sterfte hadden van 0,19% versus 0,15% voor atermen eenlingkinderen die geboren werden tussen 08.00 uur en 20.00 uur (de 'dag'). Maar het is de vraag of dit gegeven iets zegt over variaties in de kwaliteit van zorg gedurende het etmaal. De populatie kinderen die 's nachts worden geboren is immers anders dan de populatie overdag geboren.

Voor onze analyses beschouwen we een 'schone groep': voldragen (≥ 37 weken) eenlingen in hoofdligging, zonder letale congenitale afwijkingen, die niet ante partum

zijn overleden. Wij zullen deze groep (ruim een miljoen kinderen gedurende de afgelopen elf jaar) opsplitsen naar wijze van bevalling en voor de deelgroepen het sterftecijfer relateren aan het uur van de dag waarop de bevalling eindigde. We tellen sterfgevallen die durante partu optraden of binnen zeven dagen postpartum, daarbij corrigerend voor de onderrapportage van laatstgenoemden in de LVR2.

GEHEEL SPONTAAN

Circa 31% van de bevallingen in de beschouwde groep verliep zonder interventies: begin en einde van de baring waren spontaan en bijstimulatie werd achterwege gelaten. We kunnen aannemen dat het tijdstip van geboorte in deze groep wordt bepaald door natuurlijke factoren. Die dicteren kennelijk dat de nacht de voorkeur heeft, want 52% eindigde 's nachts. En de sterfte gedurende de nacht was ook lager dan overdag:

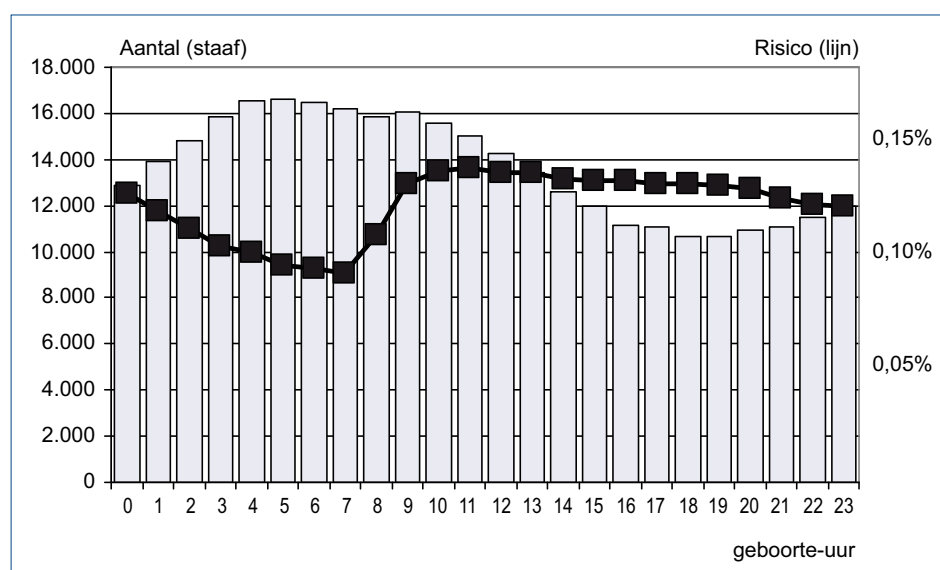
0,11% versus 0,13%. Figuur 1 presenteert zowel de aantallen geboren kinderen als de sterftekans voor hen, als functie van het geboortuur.

Uit de registratie is niet te achterhalen op welk tijdstip partus beginnen. De figuur maakt duidelijk dat er een natuurlijke voorkeur moet zijn voor een spontaan begin vroeg in de nacht, leidend tot een geboortebult laat in de nacht en vroeg in de ochtend. Een vergelijkbaar patroon wordt gevonden bij thuisbevallingen in de LVR1.

SPONTAAN BEGIN

We beschouwen vervolgens bevallingen die spontaan zijn begonnen, vorderden zonder bijstimulatie, maar eindigden met een vaginale kunstverlossing (8%) of secundaire sectio (4%).

De verdeling van het tijdstip waarop de baring spontaan begon,



Figuur 1. Aantal partus en sterftekans bij spontaan verlopen baringen.

zal vergelijkbaar zijn met die van figuur 1 maar door de interventies wordt het dag/nachtritme van het geboortetijdstip beïnvloed. En die interventies zijn veelal vereist omdat de baring niet vordert. Dat wil zeggen dat we het maximum aan ingrepen verwachten ná het maximum van spontaan geëindigde partus. Figuren 2 en 3 bevestigen dit vermoeden.

We zien dat de relatie tussen sterfterisico en tijdstip van geboorte complex is. En vanzelfsprekend neemt dat risico toe met de zwaarte van de interventie. Bij vaginale kunstverlossingen is de sterftkans in deze groep 's nachts een vijfde hoger dan overdag (0,19% versus 0,16%). Bij secundaire sectiones caesareae is het verschil zeer aanzienlijk: 0,94% versus 0,57%. Beide interventies worden overdag (circa 20%) meer gedaan dan 's nachts. Om uit te sluiten dat overdrachten vanuit de eerste lijn de dag/nachtverdeling beïnvloeden, hebben we de analyse herhaald voor dezelfde groep maar met uitsluiting van overnames tijdens de baring. De percentages wijzigen iets maar het beeld verandert niet.

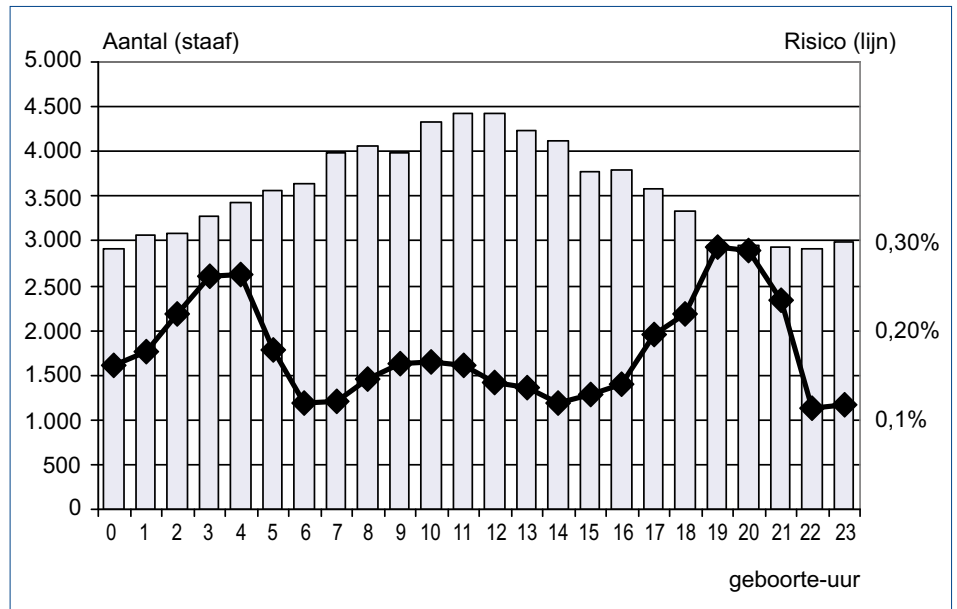
INLEIDINGEN

De dag/nachtverdeling bij ingeleide patiënten wijkt nauwelijks af van die bij patiënten die bijstimulatie kregen. Dat kan een gevolg zijn van de wijze waarop wordt geregistreerd. Wij nemen de groepen samen. Bij 52% van de beschouwde casus werd prostaglandine en/of oxytocine gegeven als inleiding of als bijstimulatie. De landelijke praktijk is dat dit aan het begin van de dag plaatsvindt en tweederde van de bevallingen is daardoor voltooid voor het einde van de dag (zie figuur 4).

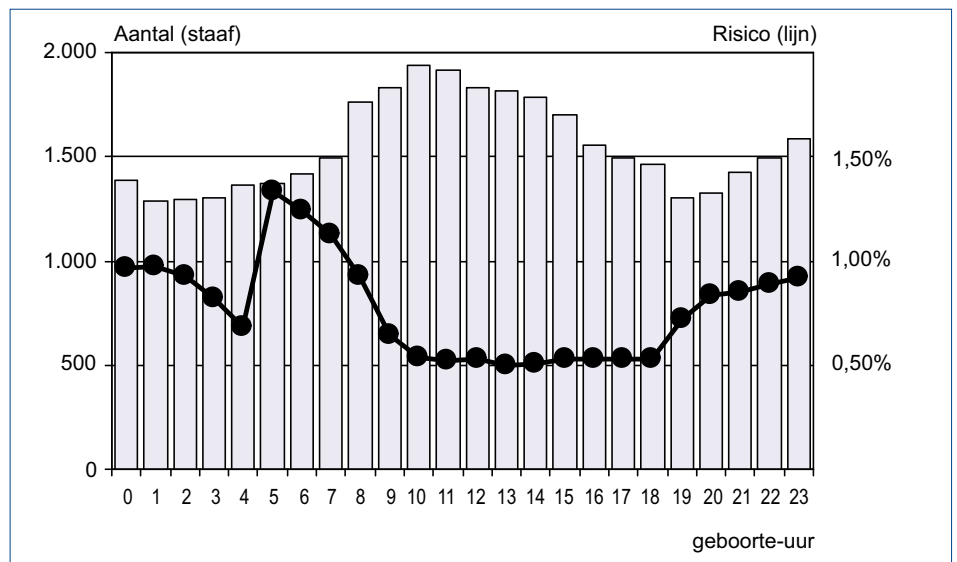
De figuur laat ook mooi zien dat het sterfterisico toeneemt naarmate de baring langer duurt. Dat de sterftkans 's nachts (0,17%) hoger is dan overdag (0,12%) is dus een gevolg van de praktijk om 's ochtends vroeg in te leiden.

PRIMAIRE SECTIO'S

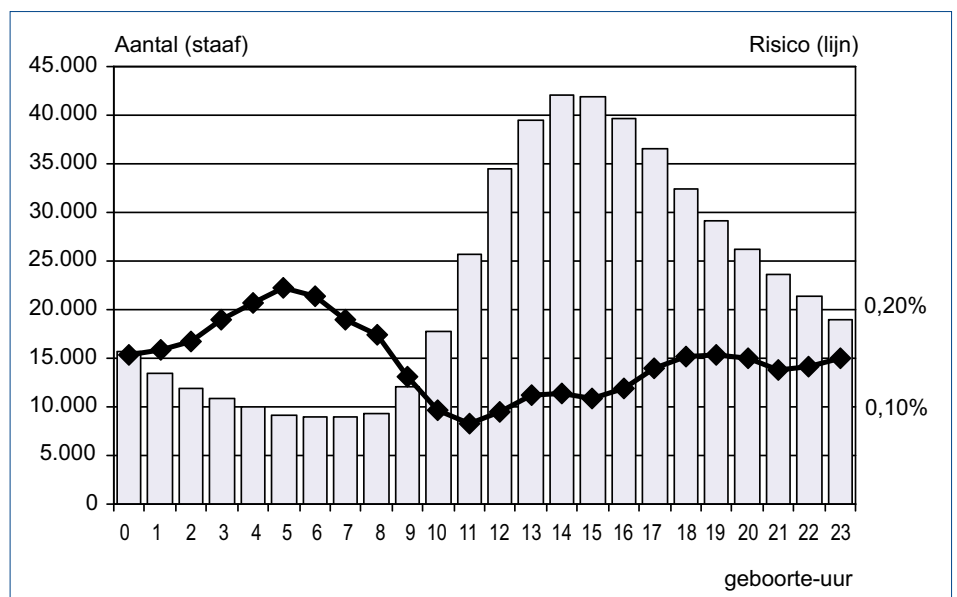
Primaire sectiones caesareae (6%) zijn in te delen in twee groepen: gepland en ongepland. In de LVR2



Figuur 2. Aantal partus en sterftkans bij spontaan begonnen baringen die eindigden met een vaginale kunstverlossing.



Figuur 3. Aantal partus en sterftkans bij spontaan begonnen baringen die eindigden met een secundaire sectio.



Figuur 4. Aantal partus en sterftkans bij inleiding of stimulatie.

is dit onderscheid niet te maken. De registratie toont slechts de aanleiding tot de ingreep (electief of vanwege een conditie). Maar als de conditie van moeder of kind aanleiding was tot de primaire sectio, kan nog steeds sprake zijn van een geplande en een ongeplande interventie. Dit gegeven is van belang bij de interpretatie van figuur 5.

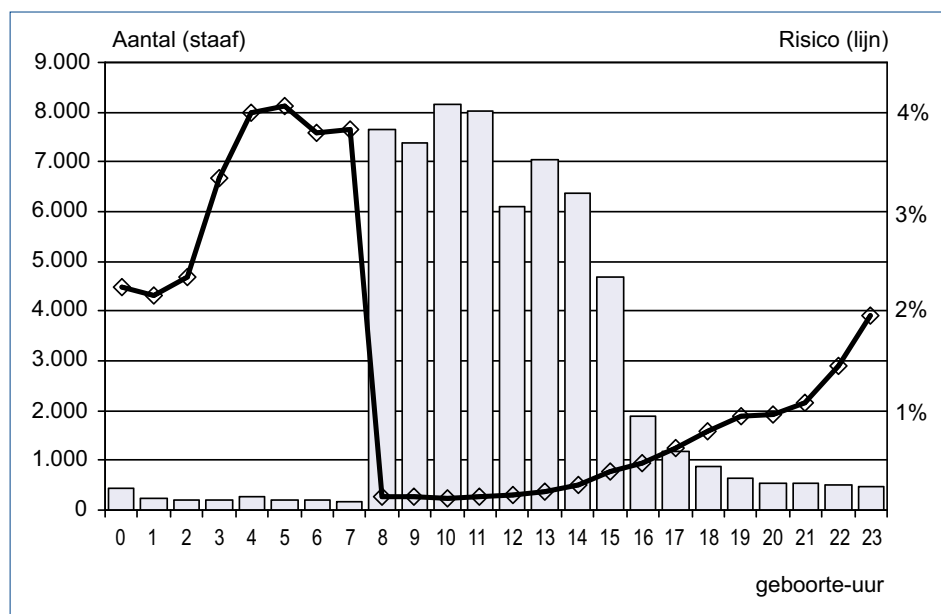
Geplande sectio's worden uitgevoerd tussen 8.00 uur en 15.00 uur. De risico's voor het kind in de beschouwde groep zijn minimaal. Ongeplande – veelal urgente – primaire sectio's vinden gedurende het hele etmaal plaats. Het aantal is klein en de risico's voor het kind zijn groot. Wij hebben op diverse manieren getracht om de interventies te splitsen in risicovolle en risicoarme primaire sectio's maar dat is niet gelukt.

ANALYSE

De hier gepresenteerde gegevens bevestigen in de eerste plaats twee algemene wijsheden: 1) Een geheel spontaan verlopen bevalling die in de nacht begint heeft iets minder kans op complicaties dan één die overdag begint. 2) De risico's nemen toe naarmate de partus langer duurt.

De sterfteverdeling over het etmaal wordt dus beïnvloed door de geheel spontane en de ingeleide partus. Ook primaire sectio's verstoren de verdeling. Deze interventie leidt gemiddeld ieder uur van het etmaal tot een perinataal sterfgeval. Maar in de ochtend vinden alle geplande sectio's plaats en die leiden zelden tot sterfte. Om iets te kunnen zeggen over verschillen in kwaliteit van zorg gedurende dag en nacht blijven dus alleen de spontaan begonnen partus over die eindigden met een interventie (figuren 2 en 3).

We vroegen Jacques Hutten om commentaar met een obstetrische blik: Allereerst valt het verschil in geboortetijdstip op tussen de spontaan geëindigde bevallingen en die welke door middel van een vaginale kunstverlossing dan wel een secundaire sectio caesarea zijn geëindigd. Er zit een vijftal uren tussen de maxima en ofschoon het



Figuur 5. Aantal partus en sterftetekans bij primaire sectiones caesareae.

uit de getoonde gegevens niet te achterhalen valt wat de indicatie tot interventie is geweest, is het waarschijnlijk dat een tragere vordering, al dan niet in combinatie met foetale nood, aan de verschuiving van dit patroon debet is geweest. Het aantal sectio's neemt wat abrupter toe dan het aantal vaginale kunstverlossingen; mogelijk vindt er in de vroege ochtend toch wat uitstel van sectio's plaats, bijvoorbeeld uit organisatorische overwegingen, en worden deze pas bij aanvang van het reguliere ok-programma uitgevoerd. Ook vóór de nacht worden nog wat extra sectio's verricht, naar men mag aannemen om tijdig een aantal obstetrische problemen versneld opgelost te hebben.

Bij de inleidingen, waarvan mag worden aangenomen dat het merendeel in de ochtend in gang gezet wordt, blijkt de sterftetekans laag bij een vlotte bevalling. Indien de bevalling echter langer gaat duren, treedt er een geleidelijke toename van de perinatale sterfte op, met een wat sterkere toename van de sterfte in de late nacht. Dat een trager beloop met toename van complicaties gepaard gaat, is begrijpelijk.

Eenzelfde effect kan natuurlijk ook verwacht worden bij de vaginale kunstverlossingen en de secundaire sectio's. Mogelijk verklaart dit ook een deel van de toegenomen sterfte vanaf het begin van de avond bij deze interventies. Hier zou wel eens de staart van het

eerder op de dag gevonden grotere cohort aan vaginale en operatieve kunstverlossingen kunnen zitten. Met andere woorden, hiertussen zaten ook de partus met een zeer lange duur. Daarnaast kunnen in de avonden natuurlijk ook zaken als overdracht en vermoeidheid na een lange werkdag - beide geassocieerd met een extra risico - een rol spelen. Deze laatste factoren gelden mogelijk ook voor de toename in sterfte zoals die met name in het tweede deel van de nacht gezien wordt, zowel bij de vaginale kunstverlossingen, de secundaire sectio's als de inleidingen. Deze problemen hoeven overigens niet eens alleen bij de medicus gezocht te worden. Ook andere hulpverleners, zoals verloskundigen en verpleegkundigen, zullen door verstoring van hun bioritme mogelijk minder adequaat handelen dan tijdens reguliere werktijden. Wat betreft de primaire sectio's lijkt het voor de hand liggend dat de nachtelijke primaire sectio er een is met een verhoogd percentage aan ongeplande foetale en maternale calamiteiten, welke een onmiddellijk ingrijpen noodzakelijk maken. Met de LVRinsight-gegevens is dit echter niet hard te maken. Mogelijk zal een systematische perinatal audit hier meer duidelijkheid geven.

Tot slot: het gaat om kleine aantallen extra sterfte die zich in deze groep in de nachtelijke uren voordoet; waarschijnlijk in de orde van 10-15 per jaar. Alhoewel

de uitdaging er ligt om dit aantal terug te dringen, dienen we ons te realiseren dat het nachtelijk functioneren, niet alleen in ons specialisme maar ook in dat van andere, net iets minder scoort dan gedurende de frisse reguliere uren. Wat dat betreft zullen ook wij, net als de spontane partus, ons eigen bioritme nog niet geheel ontgroeid zijn.

We vroegen Gert Westert om commentaar vanuit kwaliteitsoogpunt:

Als een ziekenhuisbevalling (LRV2) geheel spontaan verloopt, geeft de nacht een iets betere overlevingskans voor de partus (figuur 1). Echter, als spontaan begonnen bevallingen om een medische interventie vragen, zijn de avond en de nacht (20.00-8.00 uur) juist minder gunstig. Figuur 3 laat zien dat in het geval van een secundaire sectio de partussterftekans tot driemaal hoger kan zijn (5.00 uur). Gemiddeld genomen is de sterftekans na 18.00 uur en vóór 8.00 uur rond tweemaal zo hoog (circa 1,0%). In de luchtvaart komen deze verschillen tussen dag en nacht niet voor. Niet omdat piloten het bioritme

zijn ontgroeid, maar omdat de werkomstandigheden zijn geoptimaliseerd. Nu is de crashkans van een vliegtuig maar beperkt vergelijkbaar met de sterftekans in geval van een secundaire sectio, maar het lijkt me dat alles erop gericht moet zijn om de 1% verder te verlagen. Sterk punt in de analyse is dat de populatie tussen dag en nacht weinig verschilt. De groep die vergeleken wordt, is zeer homogeen (voldragen, eenling, hoofdligging, spontaan begin). Hutten wijst nog op een mogelijk verschil in het percentage vlotte bevallingen tussen dag en nacht. Maar dat er 's nachts een concentratie zou zijn van partus met zeer lange duur roept toch de vervolgvraag op waarom er juist 's nachts (te) laat wordt ingegrepen. Wat de heldere analyse van De Neef en Franx niet laat zien, is of er verschillen bestaan naar type ziekenhuis. Op verzoek kreeg ik deze aanvullende gegevens. Opvallend is dat de LVR2 geen verschillen laat zien tussen ziekenhuizen met NICU, opleidingsklinieken en overige ziekenhuizen. De verhouding dag-nacht voor de sterftekans bij een secundaire sectio na spontaan

begin is steeds ongeveer 1:2. De sterfteaantallen zijn (gelukkig) te klein voor een betrouwbare analyse van praktijkvariatie op het niveau van alle ziekenhuizen. Voorlopig lijkt me de conclusie dat het overal in de nacht (nog) beter kan.

Literatuur

1. Visser GHA, Steegers EAP. *Beter baren. Medisch Contact* 2008;63:96-100.

AUTEURS

T. de Neef, fysicus, onafhankelijk auteur van VOKS2i en LVRinsight

A. Franx, voorzitter Commissie Indicatoren, lid bestuur Stichting Perinatale Registratie Nederland (namens de NVOG) en gynaecoloog-perinatoloog, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

J.W.M. Hutten, gynaecoloog, Ziekenhuis Lievensberg, Bergen op Zoom

G.P. Westert, Hoogleraar kwaliteit van huisarts en ziekenhuiszorg, (TRANZO, FSW) Universiteit van Tilburg

CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: tdeneef@qolor.nl

Reactie op artikel: Wat ons opvalt in de LVR2 - Epidurale analgesie en vaginale kunstverlossing (NTOG, april 2010, pagina 108-109)

E. LEUSHUIS, A. RAVELLI EN J. VAN DER POST

In deze rubriek over de LVR2 van de Neef et al. wordt getracht met behulp van de LVR2-data te onderzoeken of de 'epiduraal' geassocieerd is met een kunstverlossing, en wordt aangekondigd dat de stichting PRN de diverse risicofactoren voor een vaginale kunstverlossing verder gaat analyseren. Wij willen bij deze wijzen op het artikel van Leushuis et al. gepubliceerd in de *BJOG* van 2009. In deze studie worden de gekoppelde LVR1&2- en LNR-data over de periode 2000-2005 van 389.086 Nederlandse vrouwen met een atermen normale eenlingzwangerschap in hoofdligging multivariabel geanalyseerd voor factoren geassocieerd met de niet vorderende uitdrijving. Vrouwen met een sectio in de amniese en foetale nood tijdens de uitdrijving waarvoor een ingreep noodzakelijk bleek, waren uitgesloten van analyse. Een aantal bevindingen: niet vorderende uitdrijving kwam voor in 9,7% van de vrouwen en de mediane uitdrijvingsduur bij vrouwen met een spontane uitdrijving was voor primiparae 39 minuten en voor multiparae 10 minuten. Voor vrouwen met een niet vorderende uitdrijving waren de uitdrijvingsduren respectievelijk 95 en 79 minuten.

De factoren welke significant positief waren geassocieerd met een niet vorderende uitdrijving waren: primipariteit (OR 10), afwijkende stand van het hoofd, diabetes, zwangerschapsduur, hoge moederlijke leeftijd, hypertensie, start uitdrijving in de dag of avond, bijstimulatie en epidurale anesthesie bij multipariteit (OR 2,7). 'Beschermend' waren multipariteit, inductie van de baring met oxytocine, epiduraal bij primiparae (OR 0,9), jonge leeftijd van de moeder en start van uitdrijving in de nacht. Ook een start van de uitdrijving in de eerste lijn was geassocieerd met het minder voorkomen van een niet vorderende uitdrijving (OR 0,55 en 0,26 voor respectievelijk primiparae en multiparae). Het percentage epidurale analgesie was in dit cohort 3,1%. Een deel van deze cijfers lijkt niet nieuw en erg voor de hand liggend. Echter, zoals ook de reviewers van dit artikel opmerkten, werden tot hun verrassing eigenlijk nauwelijks vergelijkbare data in de literatuur gevonden, waarbij ante en intrapartumfactoren in samenhang waren geanalyseerd in een compleet cohort. Tevens blijkt weer dat multivariebele analyse beter (en verrassend) inzicht geeft in de factoren die bijdragen aan de te onderzoeken uitkomst. Op dit moment vindt al nadere analyse van de niet

vorderende uitdrijving plaats en worden prognostische modellen ontwikkeld met de syntaxen die gebruikt zijn door Leushuis en Ravelli voor deze studie.

Goede afstemming van onderzoeksvragen en analyse van beschikbare literatuur blijven belangrijk. Er is nog veel werk te doen. Mogelijk ligt hier ook een taak voor het toekomstige Perinatale College naast het bestuur van de PRN.

Literatuur

Leushuis E, Tromp M, Ravelli ACJ, Huis AM van, Mol BW, Visser GHA, Post JAM van der. Indicators for intervention during the expulsive second-stage arrest of labour. Bjog-Int J Obstet Gy 2009;116(13):1773-81.

AUTEURS

Esther Leushuis, aios, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam

Anita Ravelli, aios, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam

Joris van der Post, gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Joris A. van der Post
E-mail: j.a.vanderpost@amc.uva.nl

Professionalisering van de NVOG-Richtlijnen: de aanpak

C.F. LA CHAPELLE, M.M. WIEGERINCK, M. WOUTERS, T. VAN BARNEVELD, V. VAN DOOREN EN B.W. MOL

September vorig jaar is de NVOG van start gegaan met een pilotproject ter professionalisering van de richtlijnen. Besloten werd om via een 'duiventilmodel' arts-onderzoekers aan te nemen in dienst van de NVOG.¹ Het duiventilmodel is een model waarbij personen uit het veld worden aangenomen (dan wel 'ingevlogen') bij de wetenschappelijke vereniging en daar worden opgeleid tot Richtlijnexperts. Na een bepaalde periode gaan zij weer aan het werk in de kliniek, van waaruit zij blijvend kunnen participeren in en ondersteuning kunnen geven aan de richtlijnontwikkeling. De coaching en opleiding wordt verzorgd door de afdeling Professionele kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten. Deze afdeling heeft jarenlange ervaring op het gebied van richtlijnontwikkeling en de ondersteuning daarbij.

Zo kwamen wij: Melanie Wiegerinck en Claire la Chapelle aan onze nieuwe banen als ondersteuners in de NVOG-richtlijnontwikkeling. We dragen zorg voor meer structuur in het proces van NVOG-richtlijnontwikkeling, transparante doelgerichte literatuur-searches, patiëntenparticipatie, overzichten en samenvattingen van de gevonden evidence en we schrijven mee aan de richtlijnteksten. Inmiddels is het project acht maanden van start en willen we graag wat vertellen over de aanpak van het professionaliseren van de NVOG-richtlijnen.

RICHTLIJNEN

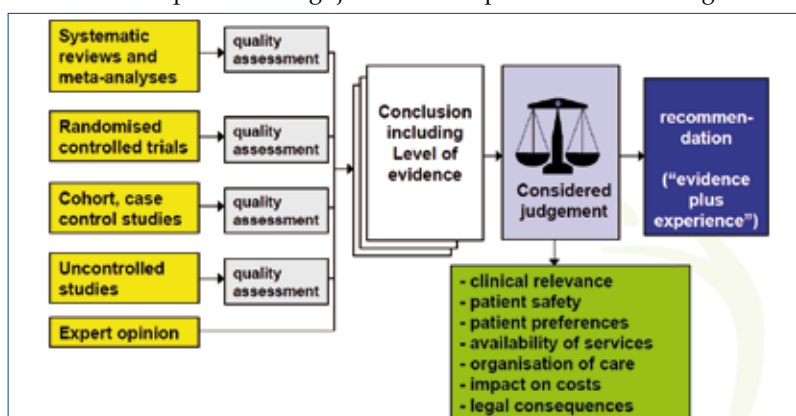
De meesten van u zijn bekend met verschillende richtlijnen, zoals de NVOG-richtlijnen, maar ook met de multidisciplinaire richtlijnen zoals

die worden ontwikkeld door verschillende instituten als het Trimbos-instituut of het CBO. Wanneer over evidence-based richtlijnen wordt gesproken, is het belangrijk om het doel van richtlijnen niet uit het oog te verliezen. Het primaire doel van richtlijnen is het niveau van zorg op peil houden en waar mogelijk verbeteren door deze doeltreffender en doelmatiger te maken. Zo kan een richtlijn evidence-based clinical practice stimuleren en bij een bepaalde aandoening leiden tot een reductie van variatie in het beleid van zorgverleners. Daarnaast zijn richtlijnen nuttig omdat het voor professionals in de dagelijkse zorg ondoenlijk is om alle wetenschappelijke ontwikkelingen te volgen. Door de steeds grotere werkdruk en de toenemende hoeveelheid beschikbare kennis wordt dit probleem gaandeweg groter, terwijl de tijdsgeest juist vraagt om betere zorg, transparantie en verantwoordingsbereidheid.² Vanwege de snelle ontwikkelingen in de wetenschap is het belangrijk

(en een uitdaging) om de richtlijnen te onderhouden. Daarom wordt gestreefd naar het ontwikkelen van levende richtlijnen, die regelmatig geactualiseerd worden.

EVIDENCE-BASED RICHTLIJN ONTWIKKELING (EBRO)

Evidence-based medicine is een wisselwerking tussen en integratie van het best beschikbare wetenschappelijke bewijs, van klinische expertise en van patiëntenvoorkeuren. Het uiteindelijke doel hiervan is om tot besluitvorming te komen die leidt tot verbetering van voor de patiënt relevante uitkomsten. In een evidence-based richtlijn worden niet alleen adviezen gegeven die voortkomen uit medisch wetenschappelijk onderzoek. Een richtlijn moet antwoord geven op vragen die in de praktijk spelen. Het antwoord wordt gegeven in de vorm van een aanbeveling. Dit kan op basis van wetenschappelijke gronden (evidence-based), maar ook op basis van de meningen van



Figuur. Van evidence naar aanbevelingen.

Schematisch overzicht van de EBRO-methodiek Van evidence naar aanbevelingen: nadat de wetenschappelijke conclusies zijn geformuleerd, worden aspecten als klinische relevantie, patiëntveiligheid, patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van middelen, de organisatie van de zorg, de kosten en de juridische consequenties meegewogen in het ontwikkelen van een aanbeveling.

deskundigen (expert-based). Ook kan het zijn dat er een antwoord volgt uit medisch wetenschappelijk onderzoek, dat in de praktijk niet passend is. Men zal dan voor het beantwoorden van de vraagstelling niet zonder meer afgaan op het wetenschappelijk onderzoek, maar gebruik maken van een passende mix van evidence, klinische expertise en patiëntvoorkeuren.

PATIËNTGERICHTE RICHTLIJNEN EN PATIËNTENPARTICIPATIE

Het is van belang om bij het ontwikkelen van een richtlijn rekening te houden met de ervaringen en ideeën van de patiënten op wie de richtlijn van toepassing is. Een patiëntgerichte richtlijn leidt ook tot een betere implementatie van die richtlijn. Er zijn vele vormen van patiëntenparticipatie: van het raadplegen van bestaande literatuur over de wensen en behoeften van patiënten, tot het actief deel laten nemen van patiënten als werkgroep lid. Door huidige ontwikkelaars van enkele NVOG-richtlijnen is gekozen voor het samenstellen van focusgroepen. Zo hebben er voor de richtlijnen: Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap, Dreigende vroeggeboorte, SSRI en zwangerschap, Primaire amenorroe en het Premenstrueel syndroom, focusgroeps gesprekken plaatsgevonden. Deze gesprekken hadden als doel: vanuit patiëntenperspectief inzichtelijk te maken hoe de zorg meer op de patiënt kan worden toegesneden. De gesprekken werden zowel door de deelnemers zelf, als door de richtlijnontwikkelaars als zeer positief ervaren. Van de gesprekken is een verslag gemaakt met daarin de aandachtspunten die verwerkt gaan worden in de richtlijn. De deelnemers van de focusgroeps gesprekken zullen in de commentaarfase van de richtlijn worden gevraagd om hun reactie op de conceptrichtlijn.

BESTAANDE RICHTLIJNEN EN MEDISCH WETENSCHAPPELIJKE LITERAATUUR

Alvorens een systematische literatuurzoekopdracht op te stellen, wordt in verschillende guideline-databases gezocht naar bestaande richtlijnen over het richtlijnonderwerp. Vaak zijn de richtlijnwerk-

groep leden op de hoogte van in omloop zijnde internationale richtlijnen over het onderwerp. Het gebruiken van 'bestaande richtlijnen' kan, indien er antwoord wordt gegeven op de uitgangsvragen die de werkgroep heeft opgesteld, de richtlijn niet verouderd is, en de kwaliteit van de te gebruiken richtlijn goed is. Soms wordt een richtlijn geheel vertaald, maar het komt vaker voor dat er maar beperkte delen worden overgenomen. Voor het ontwikkelen en herzien van de NVOG-richtlijnen maken wij onder andere gebruik van de richtlijnen van *the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) en *the National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

Het zoeken naar wetenschappelijke literatuur wordt gedaan in samenwerking met verschillende medisch informatiespecialisten. De zoekopdrachten worden bij voorkeur verricht aan de hand van de bekende PICO-structuur. Een informatiespecialist is zeer vaardig in het gebruik van verschillende medische databases als Medline, Embase maar ook bijvoorbeeld DARE en Psychinfo. Vervolgens selecteren we de gevonden literatuur samen met de werkgroep leden op bruikbaarheid. Deze artikelen worden door twee personen gelezen: de arts-onderzoeker en een werkgroep lid. Zij beoordelen de kwaliteit van de studie en de klinische relevantie van de studieresultaten en brengen dit ter discussie in de richtlijnwerkgroep. De arts-onderzoeker schrijft de samenvattingen van de bruikbare literatuur ('body of evidence') en maakt eventueel evidencetabellen als overzicht.

EBRO-CURSUS

Het gehele bovenbeschreven proces werd gedetailleerd onderwezen tijdens de EBRO-cursusdagen die in april plaatsvonden. Het initiatief voor deze cursus werd genomen vanuit de NVOG. De inhoud van het programma werd verzorgd door de afdeling Professionele kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten. Er werd uitleg gegeven en geoefend met alle aspecten die komen kijken bij het ontwikkelen van richtlijnen: vanaf het verrichten van een knelpuntenanalyse tot aan het beoordelen van de bruikbare literatuur en het schrijven van de concept-

tekst. Vooral de nieuwe GRADE-methodiek (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), voor het beoordelen van een 'body of evidence' had speciale aandacht. Deze methode wordt sinds kort door de NICE en de Cochrane Collaboration gebruikt. De GRADE-methodiek geeft meer aandacht aan de klinisch relevante uitkomstmaten van studies, terwijl de huidige methode focust op enkel de kwaliteit van de studies. Meer dan dertig gynaecologen en bij de richtlijnen betrokken andere specialisten (kinderartsen en psychiaters) namen deel aan de cursus, waarvan de meesten op dit moment participeren in de richtlijnontwikkeling. De cursus gaf een goede bijscholing in de recente richtlijnmethodiek en ontwikkelingen op dit gebied. Het is sterk aan te bevelen dat allen die een richtlijn ontwikkelen de cursus volgen. In het najaar zal wederom een EBRO-cursus worden georganiseerd. Geïnteresseerden voor deze cursus kunnen dit al kenbaar maken via het bureau van de NVOG, e-mail: kwiteit@nvog.nl

Literatuur

1. *Reijnders FJL, Wouters MGAJ, Mol BWJ, Duvekot JJ. Naar professionalisering voor het maken van richtlijnen. Ned Tijdschr Obstet Gyn 2009;122:279-80.*
2. *Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.*

AUTEURS

Claire la Chapelle, arts-onderzoeker richtlijnen, NVOG, Utrecht
Melanie Wiegerinck, arts-onderzoeker richtlijnen, NVOG, Utrecht
Maurice Wouters, voorzitter Koepel Kwaliteit, NVOG, Utrecht
Teus van Barneveld, Hoofd afdeling Ondersteuning professionele kwaliteit, Orde Medisch Specialisten, Utrecht
Veronique van Dooren, directeur NVOG, Utrecht
B.W. Mol, Gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

CORRESPONDENTIEADRES

Ben Willem Mol
E-mail: b.w.mol@amc.uva.nl

G. J. Lepoeter en A. H. Teeuw

Marinus Nathanaël de Broekert, heel- en vroedmeester

Een verloskundige praktijk op het Zeeuwse platteland (1824-1871); weergave, analyse, beschouwingen

P.E. TREFFERS



Dit boek, geschreven door de historicus G.J. Lepoeter en de gynaecoloog A.H. Teeuw, geeft een uniek inzicht in de verloskundige praktijk op het Zeeuwse platteland (Zeeuws-Vlaanderen en Zuid-Beveland) in de 19e eeuw. De heel- en vroedmeester De Broekert hield gedurende zijn hele loopbaan van 47 jaar een zorgvuldig verslag bij

van alle bevallingen waarbij hij assisteerde, inclusief de complicaties, de kunstverlossingen, de sterfgevallen van moeder en kind, de meerlingen, het honorarium dat hij berekende en de enkele keren dat hij hulp vroeg aan een chirurgijn of een andere heel- of vroedmeester. Verwijzing naar een ziekenhuis of specialist kwam in die tijd in Zeeland niet of nauwelijks voor, en waarschijnlijk gold dat ook voor andere delen van het land. In zijn opleiding leerde De Broekert nog dat voor complicaties zoals infecties een aderlating de beste behandeling was. In zijn eigen praktijk paste hij die gelukkig zelden toe. De verslagen van De Broekert over alle bevallingen waarbij hij assisteerde zijn in dit boek volledig afgedrukt en zijn boeiend om te lezen. Omdat er geen selectie vooraf is toegepast, geeft De Broekert een fraai overzicht van de verloskunde op het platteland in de 19e eeuw. Een document als dit is daardoor vergelijkbaar met het Memoryboek van

Catharina Schrader uit de 18e eeuw. Enkele jaren geleden verscheen het fraaie proefschrift van Hoogerhuis Baren op Beveland over de (hoge) perinatale sterfte op het platteland van Zeeland in de 19e eeuw. Samen met het boek van Lepoeter en Teeuw is nu een prachtig overzicht beschikbaar van de verloskunde en de neonatale periode op het Zeeuwse platteland in die eeuw.

G. J. Lepoeter en A. H. Teeuw
Marinus Nathanaël de Broekert, heel- en vroedmeester, Een verloskundige praktijk op het Zeeuwse platteland (1824-1871); weergave, analyse, beschouwingen
Uitgever: G.J. Lepoeter, Kapelle
2010
ISBN: 978-90-814786-1-8

AUTEUR
Prof. dr. P.E. Treffers

CORRESPONDENTIEADRES
E-mail: p.e.treffers@xs4all.nl

AUTEUR: S.F.P.J. COPPUS

E-MAIL: SJORS.COPPUS@MUMC.NL

Karyotypering ook na twee niet-openvolgende miskramen geïndiceerd

Van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, Mol BW, Leschot NJ, Wouters CH, van der Veen F, Korevaar JC, Goddijn M. Hum Reprod 2010; April 10 [Epub ahead of print]

Internationale richtlijnen adviseren verschillend over karyotypering bij de herhaalde miskraam. De American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) adviseert karyotypering bij twee of meer openvolgende miskramen, in tegenstelling tot de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), die dit bij drie of meer openvolgende miskramen adviseert. De RCOG-richtlijn spreekt van drie of meer miskramen en onze nationale richtlijn gebruikt de omschrijving twee of meer, zonder toevoeging van het woord 'openvolgend'. Het doel van de huidige studie was te achterhalen of de kans op het vinden van een structurele chromosoomafwijking bij één van de ouders verschilt bij openvolgende dan wel niet openvolgende miskramen. In deze case-controlstudie werden 279 koppels met een afwijking en 428 gezonde koppels geïnccludeerd. Door middel van uni- en multivariabele logistische regressieanalyse werd de invloed van de volgorde van de zwangerschappen op de kans op dragerschap onderzocht. Hierbij werd gecorrigeerd voor bekende dragerschapgerelateerde factoren. Dragere waren gemiddeld jonger en het aantal miskramen was gemiddeld hoger dan bij niet-dragers ($p = 0,016$ en $0,004$). Bij 92% van de 256 koppels met een dragerschap was er sprake van openvolgende miskramen; bij de 428 niet-dragers was dit 89% ($p = 0,21$). Een voorgeschiedenis van twee of drie openvolgende miskramen veranderde de kans op dragerschap niet in vergelijking met twee (OR 0,90; 95%-BI 0,48-1,7) of drie (OR 0,71; 95%-BI 0,39-1,3) niet-openvolgende miskramen. De auteurs concluderen dan ook dat karyotypering geïndiceerd is bij twee of meer miskramen, ongeacht eventuele tussenliggende zwangerschappen met andere uitkomst.

Toename in aantal perimortemsectio's na introductie MOET-trainingen

Dijkman A, Huisman CM, Smit M, Schutte JM, Zwart JJ, van Roosmalen JJ, Oepkes D. BJOG 2010;117:282-7.

In december 2003 is in Nederland de Managing Obstetric Emergencies and Trauma (MOET) cursus geïntroduceerd. Een van de onderdelen van deze cursus is de reanimatie in de zwangerschap. Specifiek aandachtspunt hierbij is de perimortemsectie binnen vijf minuten na start van de reanimatie om zodoende de aortocavale compressie op te heffen en betere hemodynamiek te bewerkstelligen. In deze retrospectieve cohortstudie werd getracht alle gevallen van reanimatie in de zwangerschap te identificeren tussen 1993 en 2008. In deze periode werden 55 casus geïdentificeerd, waarbij in twaalf gevallen een perimortemsectie plaatsvond. In totaal overleefden acht van de 55 (15%) moeders, twee van de twaalf in de sectiegroep versus zes van de 43 in de niet-sectiegroep. Vóór introductie van de MOET werden vier perimortemsectio's verricht (0,36/jaar), vergeleken met acht gevallen na de introductie van deze cursus (1,6/jaar; $p = 0,01$). Helaas werd geen enkele sectie verricht binnen vijf minuten na start van de reanimatie. Kostbare tijd werd verloren met het vervoeren van de vrouw naar het ok-complex, toepassen van foetale bewaking of beide. In 58% van de gevallen overleed de neonat. De auteurs concluderen dat hoewel kennis en het gebruik van de perimortemsectie zijn toegenomen de uitkomst slecht is. Het tijdig verrichten van de perimortemsectie blijft een aandachtspunt.