

Gevolgen van blootstelling aan DES

Ovariële EUG, ja of nee?

Kwaliteitsbeoordeling nekpluimmeting

Perinataal beleid eigen keuze?

Menstrueren in Middeleeuwen

ntog 07 2013

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE
VOLUME 126 SEPTEMBER 2013



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE



Colofon

HOOFDREDACTIE

V. Mijatovic, hoofdredacteur (e mijatovic@ntog.nl)
 W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie
 J. van Eyck, voorzitter deelredactie perinatologie
 R.M.F. van der Weiden, voorzitter deelredactie
 voortplantingsgeneeskunde
 I.A.M. van der Avoort, namens de NVOG
 I.M.W. Ebisch, namens de VAGO
 A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

DEELREDACTIES

E.A. Boss, gynaecoloog, J.J. Duvekot, perinatoloog,
 J.W. Ganzevoort, perinatoloog, S.V. Koenen, peri-
 natoloog, K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus,
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog,
 S.J. Tanahatoo, voortplantingsgeneeskunde,
 F. van der Veen, voortplantingsgeneeskunde,
 W.B. de Vries, kinderarts-neonatoloog,
 W.C.M. Weijmar Schultz, gynaecoloog-seksuoloog,
 R.P. Zweemer, gynaecologisch oncoloog
 S.F.P.J. Coppus, rubrieksredacteur NOBT
 S. Ensing, rubrieksredacteur UNO
 K.M. Wong, rubrieksredacteur UNO
 G.H. de Wet, redigeren abstracts

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 mw. Judica Velema (bureauredactie)
 t 0317 425880 e redactie@ntog.nl i www.ntog.nl

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 86,50 per jaar.
 Buitenland € 295,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
 Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31
 december. Aanmelden en opzeggen van abonnementen
 en adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

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

OPLAGE & VERSCHIJNING

1700 exemplaren, 10 x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelelvoudigd of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, digitaal noch analoog, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
 Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie i www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

Hanneke van den Bergh (www.hannekevdbergh.nl)
 Fotografie Wim van Hof (www.gaw.nl)

ISSN 0921-4011

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Esmya*
 Ferring | *Menopur*
 UMC ST. Radboud | *Post ICS IUGA 2013*
 Memidis | *Evagynal*
 Västra Götaland Regio | *Welkom in Zweden*
 Smith and Nephew | *Trueclear*
 Astellas | *Vesicare*
 MSD | *Zoely*

Inhoud

Editorial

316 **Botsende belangen** dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

Bestuur NVOG

318 **Komkommertijd** dr. Sjaak Wijma (vz.)

319 **Vier landen, veel visies, één doel!** prof. dr. Gemma Kenter en dr. Irene van der Avoort

Ingezonden

320 **Chronic ectopics | Hoofdpijn bij vrouwen**

Actueel

321 **Richtlijn Preventief Medisch Onderzoek verschenen | Patiëntenorganisaties en NVOG nemen maatregelen | Afscheid Helmerhorst | Tussen gemak en genoeg en uitverkocht**

Wat komt er uit de PAN?

322 **Preconceptiezorg**

Oorspronkelijke artikelen

324 **Gevolgen van blootstelling aan DES op de langere termijn in Nederland**

dr. J. Verloop, dr. M.A. Rookus, prof.dr. F.E. van Leeuwen en prof.dr. Th.J.M. Helmerhorst

332 **Ovariële EUG, ja of nee?**

drs. M.A.C. Verschoor, dr. S. Schalekamp-Timmermans en dr. H. J. Vonsée

338 **Kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling nekpluimmeting: we meten met twee maten**

dr. ir. A.M. Stolwijk en dr. A.N.J.A. de Groot

Column

344 **Als je wilt leren, geef dan les (Cicero)** Mieke Kerkhof

Oorspronkelijke artikelen

345 **Menstrueren in de Middeleeuwen** prof. dr. M.P.M. Burger

351 **Perinataal beleid; uiteindelijk eigen keuze van de zwangere?**

dr. mr. drs. W.L.J.M. Duijst, dr. J. van Eyck en dr. mr. R.J.P. Kottenhagen

355 **Reactie op: 'Perinataal beleid; uiteindelijk eigen keuze van de zwangere?'**

dr. E.A.F. Dancet, dr. A.J.W.M. Aarts, prof. dr. T.M. D'Hooghe en prof. dr. F. van der Veen

Update Nederlands Onderzoek

358 **Over POMPOEN en ECV-implementatie** drs. Kai Mee Wong, drs. Sabine Ensing (red.)

PICO Bello

360 **Screening op cervixcarcinoom bij HIV-seropositieve vrouwen**

drs. T.V. van der Zande en dr. W.M. Ankum

NOBT

363 **Waarde beeldvorming thorax bij workup endometriumcarcinoom**

Fathers with PTSD and depression in complicated pregnancies

Toward personalized sexual medicine

Boekbespreking

366 **Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking** dr. J.J. Duvekot

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. 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 toepas-

sing 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.

Botsende belangen

dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*



tekening Rein van Loij op omslag 'Een helikopter daalde', Aleid van Rijn, Staffleu, Leiden 1953

Ik ben niet echt een moppenmens maar onlangs hoorde ik een oude mop van cabaretier Max Tailleur (1909-1990) die me raakte. De mop speelt zich af ten tijde van de Watersnoodramp van 1953 en gaat als volgt: een man zit in zijn huis en het waterniveau is al gestegen tot aan de eerste verdieping. Een reddingsboot vaart langs en vraagt de man of hij hulp nodig heeft. "Nee, dank u", zegt de man, "ik vertrouw op de Here". Het water stijgt door en de man gaat een verdieping hoger zitten. Een tweede boot vaart langs en de schipper zegt "Stap in, er is plaats genoeg". "Nee, dank je", zegt de man, "ik vertrouw op de Here". Het water blijft stijgen zodat de man zijn toevlucht moet zoeken op het dak van zijn huis. Een helikopter vliegt langs en laat een touw ladder boven het huis zakken. "Nee, dank u", zegt de man nogmaals, "ik vertrouw op de Here". Uiteindelijk stijgt het water zo hoog dat de man verdrinkt. Aangekomen bij de hemelpoort vraagt de man aan

God: "Waarom heeft u mij niet gered?" Waarop God antwoordt: "Hoe bedoel je? Ik heb twee boten en een helikopter naar je toe gestuurd."

Mijns inziens illustreert deze mop dat we moeten oppassen om Gods bedoelingen niet verkeerd te interpreteren. Dit sluit goed aan bij de emotie die wij op dit moment hebben rondom de mazelene-pidemie en met het deel van onze bevolking dat er van overtuigd is dat vaccineren tegen de wil Gods is. Een manier van denken waar gelukkig het merendeel van de Nederlanders geen begrip voor heeft. Hierbij dringt zich de vraag op "Hoe kan het toch dat deze religieuze ouders ervan overtuigd zijn dat vaccineren niet noodzakelijk is en dat God het slecht vindt als je je kinderen tegen ziekte wil beschermen?"

Het zal u niet verbazen dat het argument hiervoor gevonden is in de bijbel. Met name de tekstpassage "Mijn God zal uit de overvloed van zijn majesteit elk tekort van u aanvullen, door Christus Jezus"

(Filippenzen 4:19) sterkt de overtuiging van de streng gelovigen om hun kinderen niet te vaccineren. Voor vele gelovigen is wel of niet vaccineren daardoor een gewetenskwesitie. Hierbij is een veel gehoorde gedachte *"de gelovige zal voor het aangezicht van de Here zelf moeten beslissen. Immers, het kind is van de Here en niet van ons."*

Dit botsende belang, religieuze overtuiging versus gezondheid van het kind, heeft in de media gedurende de zomermaanden tot nogal wat uitingen van afschuw, frustratie en ongeloof geleid. Ook de politiek toonde zich geschokt in dit openbare debat en premier Mark Rutte en oud-minister Els Borst opperden dat God niet tegen inenten kan zijn. Hun argument hiervoor was dat vaccins zijn ontwikkeld door mensen die van God hersens hebben gekregen om goed te doen. VVD-senator Dupuis voegde hier aan toe dat de overheid zich zou moeten beraden over de invoering van een inentingsplicht. Ze vindt dat de Gezondheidsraad zich hierover moet buigen omdat het *"niet te verkroppen is dat je met zo weinig inspanning, zo'n grote schade kunt voorkomen"*. Persoonlijk denk ik dat een inentingsplicht zowel politiek als juridisch geen haalbare kaart is en sluit me aan bij de mening van Roel Coutinho in deze. Dwang zal er alleen maar toe leiden dat het verzet heftiger wordt en met uiteindelijk een averechts effect. Dat wil niet zeggen dat ik happy ben met de huidige situatie. Persoonlijk ervaar ik een ongevaccineerd kind net als een kind dat scholing wordt onthouden.

Ten slotte, mij viel in dit debat de reactie van predikant Wouter Pieters in het Nederlands Dagblad op. Hij verweet Rutte en Borst selectieve verontwaardiging en schreef het volgende hierover wat mij verwonderde: *"zij kunnen niet beslissen wat de wil van God is. Dat kunnen ze voor zich zelf vinden, maar ze kunnen nooit een bepaalde Bijbeluitleg opleggen aan de ander"*.

Ieder van ons gaat ervan uit dat ouders het beste voor hebben met hun kinderen maar de realiteit toont dat inzichten en belangen kunnen verschillen met die van zorgverleners en de maatschappij. Ook bij ongeboren kinderen kunnen zich botsende belangen voordoen zoals onlangs bleek in vier recente tuchtzaken waarbij een thuisbevalling zou plaats vinden terwijl er een medische indicatie aanwezig was. In de commentaren na de veroordelingen van de desbetreffende verloskundigen, kwam naar voren dat hiermee de keuzevrijheid van de zwangere om zelf te beslissen hoe en waar ze haar kind wil baren

beperkt wordt. Twee Nederlandse organisaties, de *Geboortebeweging* en *Het ouderschap*, publiceerden als reactie op de veroordelingen door het Medisch Tuchtcollege een manifest en stellen daarin dat de geboortezorg in Nederland aanstaande moeders ernstig te kort doet. Zij nemen het standpunt in dat het voor vrouwen een mensenrecht is om zelf te bepalen hoe en waar te bevallen en pleiten voor een wettelijke verankering van de eindverantwoordelijkheid voor de bevalling bij de zwangere zelf, ook als het medisch onverantwoord lijkt.

In dit nummer maakt u kennis met deze vorm van botsend belang. Het artikel van de collega's Duist, van Eyk en Kottenhagen behandelt het spanningsveld dat kan ontstaan tussen een zwangere en haar zorgverlener(s) als zij zich niet wil conformeren aan de adviezen die voortkomen uit professionele standaarden en daardoor haar ongeboren baby bewust blootstelt aan risico's. In hun relaas, aangevuld met casuïstiek, gaan zij in op de rechten van de zwangere en haar ongeboren kind enerzijds en de verplichtingen van de verloskundige hulpverlener anderzijds. Opvallend is dat thans de rechten van het ongeboren kind voornamelijk behartigd worden door de aanstaande moeder en dat de rechtspraak tekortschiet in het bieden van juridische bescherming voor het ongeboren kind tenzij er sprake lijkt te zijn van mishandeling. Dit vraagt naar een herbezinning ten aanzien van wet- en regelgeving. Ik ben het eens met de auteurs dat dit gepaard moet gaan met een brede discussie waarbij medische, ethische en maatschappelijke dilemma's voor het voetlicht moeten komen. Vanuit dit perspectief bezien, ben ik blij dat de commissie Gynaecoloog en Maatschappij van de NVOG het initiatief heeft genomen om op 25 september een Invitational Conference te houden met als thema 'botsende belangen, baas in eigen buik'. Getracht zal worden alle mogelijke aspecten en invalshoeken van het verzoek tot begeleiding en behandeling die afwijkt van de professionele standaard, aan de orde te laten komen. De organisatie hoopt met een verslag van deze middag, verloskundige zorgverleners die geconfronteerd worden met dit dilemma, handvatten te geven bij de begeleiding van zwangere vrouwen. Afhankelijk van de uitkomsten kan wellicht ook een NVOG-standpunt of NVOG-leidraad worden geformuleerd om de situatie en de verschillende aspecten te formaliseren. Het NTOG zal er bij zijn en u binnenkort hierover nader informeren.

Komkommertijd

dr. Sjaak Wijma *voorzitter NVOG*

De zomer is over Nederland neergedaald. Een deken van warme lucht bedekt ook gynaecologisch Nederland. Automatische beantwoording van mails, de geadresseerde is afwezig, uw bericht wordt vanaf medio augustus gelezen en zo mogelijk beantwoord. Nog mooier, als u wilt dat ik uw mail beantwoord dan verzoek ik u de mail na 15 augustus opnieuw te verzenden, bij terugkomst leeg ik mijn mailbox. Zo'n automatisch gegenereerd mailbericht geeft rust. Misschien een idee om elke dag zo'n bericht uit te laten gaan. Uitsluitend mail die voor de tweede keer wordt verstuurd beantwoorden, een persoonlijk SPAM-filter.

Maar dan is opeens NIPT hot. De pers voelt naast inhoud ook politiek. De minister moet dit dossier delen met de kleine rechtse partijen want die kan je als minderheidsregering niet tegen je in het harnas jagen. Manoeuvreren dus. Kamervragen van Arib, de mening van een 85-jarige professor Galjaard bij Knevel en van der Brink. En dan is het prachtig om te ervaren dat er achter die automatische mailbeantwoording bedrijvige professionals zitten. Vanuit de hele wereld nemen onze inhoudsdeskundigen deel aan de discussie over de te varen koers. Er wordt geschakeld tussen bureau NVOG en persvoorlichtingsafdelingen van de ziekenhuizen. De echte professionals vertellen het verhaal van de patiënt. Ze zijn te herkennen aan een witte jas, belangrijk als je een boodschap als dokter wilt uitzenden, beter dan een pratend pak. En dat is rijkdom, geen recht, maar een voorrecht.

En dan was er ook nog het IGZ-rapport over de matjes. De NVOG is in gesprek met alle patiënten-vertegenwoordigingen. Onder andere ook met de lotgenoten verenigd in Meshed up. Zoals eerder aangekondigd is er intussen een hulplijn opgezet voor vrouwen met spoedeisende klachten en bemiddelt het bureau voor deze vrouwen bij het maken van een afspraak. Dit heeft bijgedragen tot begrip voor elkaars standpunt, NVOG en Meshed up, zonder dat we het inhoudelijk altijd eens werden. Ondanks de verschillen is het toch gelukt om een gezamenlijk persbericht uit te laten gaan naar aanleiding van het IGZ-rapport over de kunststof implantaten wat vervolgens niet wordt overgenomen door de media. We

hadden het kunnen weten; het is niet interessant als iedereen het eens is; slecht nieuws is goed nieuws, goed nieuws is geen nieuws. De IGZ-rapportage is daardoor min of meer geruisloos geland. Maar weinig nieuws was in dit geval ook wel goed nieuws, voor ons, met dank aan het bureau en onze inhoudsdeskundigen.

De verloskunde beleefde een rustige zomer. De schorsing van een verloskundige die buiten haar boekje was gegaan trok kort de aandacht. Publiek Nederland liet haar gaan, ze had nog wel zo haar best gedaan. Nog even was er belangstelling van de Vlaamse pers voor het dalend aantal thuisgeboorten. Maar we moesten morgen ook uitleggen waarom diezelfde thuisbevalling, ondanks de daling, tegelijkertijd zo populair was en is in Nederland, uiteraard vergezeld van een stevige quote van de beroepsgroep. Blijkbaar miste er nog kopij van 100 woorden in de Vlaamse Gazette. Geen nieuws dus, althans niet van de NVOG.

De uitzending over de robotchirurgie heeft ons ook al niet in de publieke arena kunnen trekken. Wat was er mooier voor de media dan een equivalent van de VS waar deze vorm van chirurgie mensenlevens kostte door een te vroege en grootschalige introductie. Het artikel van de hand van gynaecologen die waarschuwden voor een te vlotte introductie in Nederland leek zo'n mooie opmaat voor een volgend schandaal in gezondheidsland. Maar de arena bleef leeg, wel verschil van inzicht, maar geen doden te betreuren.

Komkommertijd, je kan het er aardig druk mee hebben.

Vier landen, veel visies, één doel!

prof. dr. Gemma Kenter *bestuurslid NVOG*
dr. Irene van der Avoort *bestuurslid NVOG*

Van 6 tot en met 8 juni had de NVOG de eer om de besturen van de Duitse, Britse en Franse gynaecologen-verenigingen te ontvangen in Amsterdam. De bijeenkomst was een vervolg op de succesvolle vierlandenbijeenkomst in oktober 2012 in Parijs.

Na een warm weerzien op vrijdagavond met een hapje en een drankje volgde op zaterdag het inhoudelijke programma. Op grote hoogte, in de Zilveren Toren, met prachtig uitzicht over het centrum van Amsterdam, bespraken we de verschillen en overeenkomsten tussen onze landen en werden ideeën uitgewisseld over toekomstige samenwerking en onderzoek.

In de ochtend werd er gediscussieerd over zowel de opleiding tot gynaecoloog als de vervolgopleiding tot subspecialist. Elk bestuur had ook een AIOS meegenomen, dus er kon er worden gediscussieerd vanuit de praktijk. Vanaf het eerste moment was duidelijk dat we veel van elkaar kunnen leren over opleiden en leren en vooral dat er onderwerpen zijn die uitnodigen tot 'uniformering' ten behoeve van de vergelijkbaarheid en kwaliteit: termen, basiskennis, manier van toetsen, en de eindtermen van de opleiding tot gynaecoloog.

In de ochtend werd gesproken over opleidingszaken, zowel de basisopleiding als de vervolgopleidingen. Ideeën over handhaving en registratieverschillen niet alleen tussen de landen, maar ook tussen verschillende deelstaten, zoals in Duitsland. Saillant detail betreft de honorering van de Franse AIOS...

Welk idee nemen wij mee naar ons nieuwe College Vervolgoleidingen? Wij kunnen in Nederland trots zijn op BOEG en op de inhoud van de vervolgoleidingen. We kunnen nog wel een en ander leren van onze burens t.a.v. het gebruik van het portfolio door medisch specialisten in het proces van toetsing en certificering van de gynaecoloog met een aandachtsgebied of subspecialisme.

De middag werd geopend door onze special guest Ben Willem Mol, met een inspirerende voordracht over de kwaliteitscirkel.

Volgt het geld de kwaliteit? En is kwaliteit altijd ingegeven door de wens van de patiënte? Het besef dat

de kwaliteitsparameters als basis moeten dienen om instelling te certificeren, dringt ook in onze buurlanden door. Diverse ideeën werden uitgewisseld, waarvan u zeker nog gaat horen! Eén daarvan betreft het plan om een gezamenlijk artikel te schrijven over de primaire SC voor 39e week: een indicator voor het naleven van richtlijnen en interessant startpunt voor discussie.

Wat heeft een weekend doorbrengen met vier besturen ons opgeleverd? We realiseren ons dat er veel verschillen zijn, maar ook een gezamenlijk doel: iedereen gaat voor kwaliteit!

Kwaliteit voor onze patiënten: het begint bij een goede opleiding en eindigt bij kritisch evalueren van ons eigen handelen.

Volgend jaar reist het volgende NVOG-bestuur af naar Berlijn voor een hopelijk net zo'n vriendschappelijke en vruchtbare bijeenkomst.

Chronic ectopics

De Kuyper-de Ridder et al. beschreven in dit tijdschrift (2013-06) een bijzondere casus van een kiemceltumor die toch een extra-uteriene graviditeit (EUG) blijkt te zijn¹. Op basis van het echobeeld werd de diagnose ovariële maligniteit meer waarschijnlijk dan EUG. De auteurs merken echter terecht op dat een EUG zich divers kan presenteren en de diagnose niet kan worden uitgesloten op basis van echografie.

Wij denken dat in deze casus mogelijk sprake is geweest van een 'chronic leaking ectopic'. Bij het ontbreken van deze term in het verhaal van De Kuyper-de Ridder et al. willen wij graag deze verschijningsvorm van EUG onder de aandacht brengen.

Chronic ectopics worden in Afrika regelmatig gezien, waar de incidentie van EUG (23:1000) ook velen malen hoger ligt dan in Nederland, door met name het grotere aantal seksueel overdraagbare aandoeningen en opstijgende infecties^{2,3}. In 20% van EUG's is sprake van een chronic ectopic⁴, dat in de literatuur wordt beschreven als een aparte entiteit^{2,5}. Kenmerkend zijn de herhaalde kleine rupturen en bloedingen, in plaats van één definitieve bloeding⁵, die leiden tot een ontsteking en de vorming van een massa in het kleine bekken. Zeer bizarre verschijningsvormen en een heterogeen echobeeld zijn hierbij beschreven, die bij diagnostiek uiterst misleidend kunnen zijn⁴. Chirurgie voor het verwijderen van een chronic ectopic is vaak lastig omdat de chronische ontstekingsreacties en gevormde adhesies de normale anatomie fors kunnen verstoren, waardoor meerdere laparotomieën soms nodig zijn⁵.

Terugkomend op de slotopmerking van De Kuyper-de Ridder et al., zou met de klinisch-epidemiologische blik uit Afrika deze casus waarschijnlijk als chronic ectopic worden beschouwd tot het tegendeel bewezen is.

Referenties

1. De Kuyper-de Ridder G.M., R.H.M. Hermans, B.M. Pijlman et al. *Kiemceltumor blijkt toch ingekapselde extra-uteriene graviditeit*. NTOG. 2013; 126(06): 282-5.
2. Goyaux N., R. Leke, N. Keita et al. *Ectopic pregnancy in African developing countries*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Apr;82(4):305-12.
3. Anorlu R.I., A. Oluwole, O.O. Abudu et al. *Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Feb;84(2):184-8.
4. Ugur M., C. Turan, K. Vicdan et al. *Chronic ectopic pregnancy: a clinical analysis of 62 cases*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1996 May;36(2):186-9.
5. Levy N.B., S.B. Goldberger, C.S. Batchelder *Chronic ectopic pregnancy, a survey of 54 cases*. S Afr Med J 1984; 65: 727-29.

L.N.M. Gommans co-assistent O&G,
W.E. Nolting gynaecoloog, FCOGSA,
SJG. Weert, afd. gynaecologie en verloskunde
e e.nolting@sjgweert.nl

Hoofdpijn bij Vrouwen

Een geaccrediteerde nascholing voor gynaecologen en neurologen. 4 oktober Zeist.

Op 4 oktober 2013 wordt het jaarsymposium van de Vereniging van Nederlandse Hoofdpijncentra (VNHC) georganiseerd met als thema *Hoofdpijn bij vrouwen*.

De werelden van neurologen en gynaecologen lijken ver uit elkaar te liggen. Gynaecologen hebben vaak weinig ervaring met ernstige hoofdpijn en neurologen weten weer erg weinig van hormonen en de menstruele cyclus. Terwijl een groot deel van de vrouwelijke migraine patiënten in de vruchtbare leeftijd is, is de kennis en ervaring bij de neuroloog vaak gering.

Het is een bekend gegeven dat migraine frequenter voorkomt bij vrouwen en dat vrouwelijke geslachtshormonen een rol spelen. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat met name de daling in de oestrogeenspiegel verantwoordelijk is voor menstruele migraineaanvallen. Van menstruele migraine wordt gesproken als de migraineaanvallen optreden tussen twee dagen vóór de menstruatie, tot twee dagen erna, waarbij deze moeten optreden gedurende ten minste twee van de drie menstruele cycli. Vrouwen met menstruele migraine hebben tijdens de luteale fase vaak hogere oestrogeenspiegels dan verwacht, waardoor de daling in oestrogeen ook groter is. Dit zijn vaak patiënten in de leeftijd van 30-40 jaar, die vaak kinderen hebben en actief zijn op de arbeidsmarkt en niet kunnen of willen verzuimen. Patiënten met menstruele migraine bezoeken vaker de huisarts. Menstruele migraineaanvallen zijn vaak pijnlijker, duren langer en reageren minder op aanvalsmedicatie.

Wanneer een patiënt zich echter met een vraag over hormonen meldt bij een neuroloog en zelfs bij een hoofdpijnspecialist, kunnen de meeste neurologen geen goed antwoord formuleren. Hormonen, de menstruele cyclus, de anticonceptiepillen, oestrogeenpleisters of andere methoden, zijn vaak onbekend.

Gynaecologie en neurologie lijkt ver van elkaar af te staan, maar juist bij dit soort ziektebeelden kunnen we van elkaar leren. Deze kennis en behandeling kan ten goede komen van de patiënt. Verschillende hoofdpijncentra in Nederland hebben het initiatief genomen om een multidisciplinair spreekuur in te richten samen met gynaecoloog en neuroloog (bijvoorbeeld Zwolle, Roermond, Groningen).

Tijdens dit symposium zal door deskundigen vanuit de neurologie, psychologie, gynaecologie en seksuologie aandacht worden geschonken aan de vrouw en specifieke hoofdpijnsyndromen bij vrouwen. We belichten het risico wat juist een vrouw op jonge leeftijd loopt op het ontwikkelen van een beroerte bij migraine. Verder schenken we aandacht aan de steeds belangrijker rol van verzuim door migraine bij vrouwen met kinderen, een baan en een sociaal leven.

Uiteraard wordt ook gesproken over de cyclus, zwangerschap, hormonen in verschillende levensfasen, farmacologie van hormonen en medicatie bij vrouwen en de rol van seks en hoofdpijn. Het symposium *Hoofdpijn en vrouwen* is door de NVOG geaccrediteerd voor 4 uur.

Al met al een uitstekende gelegenheid om uw kennis op gebied van hoofdpijn bij vrouwen op te frissen en

om contacten te leggen en ervaringen uit te wisselen met collega's uit de neurologie en gynaecologie.

Wij nodigen u van harte uit om dit symposium bij te wonen: Informatie en aanmelden:

www.hoofdpijncentra.nl/symposium

Jamie Manuputty neuroloog TweeSteden Ziekenhuis Tilburg en Waalwijk

Nettie Vlam neuroloog, MC Boerhaave, Amsterdam

ntog07

Actueel

Richtlijn Preventief Medisch Onderzoek verschenen

Artsenfederatie KNMG heeft onlangs de Multidisciplinaire Richtlijn Preventief Medisch Onderzoek gepubliceerd. Deze richtlijn is bedoeld voor aanbieders en uitvoerders van preventief medisch onderzoek. Kernpunten in de richtlijn zijn dat het bij preventief medisch onderzoek (PMO) moet gaan om een 'gerichte opsporing', waarbij het nut van het onderzoek opweegt tegen de mogelijke fysieke en psychische nadelen.

Patiëntenorganisaties en NVOG nemen maatregelen

Op 2 juli is het eindrapport 'Bekkenbodematjes' verschenen van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Na onderzoek naar problemen met de behandeling van bekkenbodempverzakkingen met matjes roept de inspectie gynaecologen, urologen en chirurgen op terughoudend te zijn met het plaatsen van deze matjes. De klachten betreffen voornamelijk matjes die via de schede zijn ingebracht. De problemen die vrouwen hebben ondervonden, zijn zeer ingrijpend en voor deze vrouwen is het middel erger dan de kwaal gebleken. De Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland (PGN), de Stichting Bekkenbodem Patiënten (SBP), het Steunpunt Lotgenoten MeshedUp en de NVOG nemen de aanbevelingen uit het rapport dan ook zeer serieus. Ondanks de ernst van de gemelde complicaties, bleek uit de verzamelde informatie door de IGZ ook dat veel vrouwen baat hebben bij de ingreep met een matje.

De patiëntenorganisaties en de NVOG herkennen zich in de conclusies van het IGZ rapport en nemen de aanbevelingen van de IGZ ter harte. De kwaliteitsnota die de NVOG hierover heeft gepubliceerd, wordt door de IGZ ondersteund en zal door haar als 'veldnorm' worden gehanteerd. Ook is het verschenen rapport uitermate belangrijk in de verdere bewustwording en de aanpak van het probleem. Maar minstens zo belangrijk is de directe hulp aan patiënten met klachten en zo nodig aan patiënten die

geen klachten hebben ervaren, maar zich nu onzeker zijn gaan voelen over hun ondergane behandeling. Inmiddels heeft de NVOG op verzoek en in overleg met de lotgenotenorganisatie MeshedUp een hulplijn voor second opinion in het leven geroepen.

Afscheid Helmerhorst als coördinator EBM

Op 5 juli jl. is prof. Frans Helmerhorst gestopt als coördinator van de OOR-cursus Evidence Based Medicine. Frans Helmerhorst zette de cursus in 2007 op samen met prof. Jan Vandenbroucke en heeft hem sindsdien tenminste twee keer per jaar georganiseerd. Hij heeft daarmee bijna 400 artsen in opleiding zich tot medisch specialist helpen bekwamen in de principes van observationeel en klinisch onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen. Na zes jaar droeg hij het stokje over aan dr. Kitty Bloemenkamp en dr. Olaf Bekkers. De Boerhaave Commissie nam op feestelijke wijze afscheid van hem.



'Tussen Gemak en Genoegen' uitverkocht

Het recente boek van onze columniste Mieke Kerkhof, getiteld 'Tussen gemak en genoeg', is uitverkocht. Dit boek kreeg vele goede recensies en de belangstelling er voor was overweldigend. Daarom heeft Uitgeverij Nieuw Amsterdam besloten een tweede druk te laten verschijnen in het voorjaar van 2014. De uitgever is van mening dat een dergelijk boek een (broodnodig) positief licht op medici werpt en denkt dat er een markt voor is. Mieke Kerkhof is vele NVOG-leden erkentelijk voor alle lof. Zij wenst een ieder veel leesgenot toe. Mocht iemand nog een anekdote of oneliner weten, dan houdt zij zich van harte aanbevolen, immers: humor houdt ons op de been!

Preconceptiezorg

In 2010 is in Nederland de audit van perinatale sterfte in alle Verloskundige Samenwerkingsverbanden (VSV) van start gegaan. Het Tijdschrift voor Verloskundigen (TvV) en het Nederlands Tijdschrift Obstetrie en Gynaecologie (NTOG) presenteren een rubriek, met casuïstiek en aanbevelingen uit de audit: 'Wat komt er uit de PAN'. In deze aflevering staat preconceptiezorg centraal.

Waarom dit onderwerp?

In 2011 zijn 368 van de 158.500 à terme kinderen doodgeboren of in de eerste vier levensweken overleden¹. Embryonale ontwikkeling tijdens de eerste weken van de zwangerschap heeft een duidelijke relatie met de gezondheid van het pasgeboren kind. Diverse risico's, bijvoorbeeld in de leefstijl en medicatie, hebben tijdens die vroege periode hierop al invloed². Door tijdig te beginnen met de voorbereiding op een zwangerschap kunnen deze risicofactoren tijdens de zwangerschap worden weggenomen of verkleind.³

Wat komt er uit de PAN?

Van alle (329) in PRN-audit ingevoerde casus van à terme sterfte in 2011, was bij 72% informatie over foliumzuurgebruik bekend. Van deze vrouwen gebruikte 60,3% het foliumzuur preconceptieel en in de zwangerschap, is 27,8% gestart in de zwangerschap, was 10,1% onbekend met het nut van foliumzuur en heeft 1,7 % het bewust niet gebruikt.

In steeds meer EPD's wordt de nieuwe dataset van PRN ingebouwd en wordt de zorgverlener geforceerd een bestaande keuzemogelijkheid te kiezen.⁴ Naar

verwachting komen we hierdoor meer te weten over het gebruik van foliumzuur, vóór en in de zwangerschap. De tekst 'foliumzuur: +' geeft immers onvoldoende informatie. Was hier sprake van preconceptieel foliumzuurgebruik, of gebruikt mevrouw het ten tijde van de intake?

PRN Dataset versie 1.3B4

3.3.02 Foliumzuurgebruik deze zwangerschap

1. Ja, preconceptieel en in zwangerschap
2. Ja, alleen in zwangerschap
3. Ja, alleen preconceptieel
4. Nee, wist het niet
5. Nee, bewust niet gebruikt
9. Onbekend

Wij vroegen Inger Aalhuizen en Eric Steegers om commentaar

In de algemene populatie heeft slechts 2% van alle vrouwen met een kinderwens géén enkele risicofactor voor een gezonde zwangerschap.⁵ Vrouwen in achterstandswijken hebben een grotere kans op perinatale sterfte en ziekte. Dat relatieve risico is groter bij autochtone dan bij allochtone vrouwen. Dit heeft vaak te maken met achterstand en armoede⁶: een opeenstapeling van niet-medische risico's en een laag kennisniveau over gezond zwanger worden en zwanger zijn. Niet-medische risico's betreffen onder andere een ongezonde leefstijl en voeding, eenouder gezinnen, laaggeletterdheid, slechte behuizing en psychosociale problematiek. Wat betreft de leefstijl staat

Casus

Zwangerschapsduur: 37-40 weken. Intra-uteriene sterfte.

Substandaard factor: preconceptieel slecht ingestelde diabetes. Ondanks jarenlange slecht ingesteld diabetes en counseling toch zwanger geworden

Classificatie doodsoorzaak:

ReCoDe: diabetes

Tulip: niet ingevuld

Relatie met de sterfte, zoals vastgesteld door de lokale auditgroep: waarschijnlijk

Betrokken zorgverlener: internist

Omstandigheden aangegeven in aanvullende vragen: onbekend of mevrouw preconceptieel foliumzuur heeft gebruikt.

Oorzakelijke factoren: wil geen bloedonderzoek, geen glucosebepalingen (laten) doen

Conclusie lokale audit: slecht ingestelde diabetes, slechte trouw in glucosespiegels prikken van mevrouw

Aanbeveling lokale audit: bij eventuele volgende zwangerschap meer hulp inschakelen om haar vertrouwen te geven bij het prikken

centraal: hulp bij het stoppen met roken, het stoppen met het gebruik van alcohol en het verminderen van overgewicht.

Zorgverleners in de perinatale zorg moeten bij de identificatie van risico's (de essentie van ons zorgsysteem) meer rekening houden met deze niet-medische risico's, zodat goede toegang tot adequate zorg en zorg op maat mogelijk is. Hiervoor moeten preconceptie- en antenatale zorg worden gecombineerd met sociaal-maatschappelijke hulpverlening en bijdragen aan het aanleren van vaardigheden. Zo kunnen vrouwen eigen verantwoordelijkheid nemen en een gezonde leefstijl ontwikkelen. Zorgverleners binnen én buiten de perinatale zorg moeten alle momenten aangrijpen om vrouwen in de fertile leeftijd hier op te wijzen. Bijvoorbeeld: de internist bij de vrouw met diabetes, de huisarts en diëtiste bij de vrouw met overgewicht. Vooral paren (met kinderwens) met een lage sociaal-

Feiten en cijfers

6,3% van alle zwangere vrouwen rookt. Van de laagopgeleide vrouwen rookt 12,5% tijdens de zwangerschap. 15% van de zwangere heeft obesitas als ze zwanger wordt.⁸

economische status hebben vaak onvoldoende toegang tot informatie over 'gezond zwanger worden en zijn'. Zij hebben meer voorlichting, tijd en uitleg nodig (kennis). Hiervoor zijn verschillende zorgexperimenten opgezet (zie hieronder). In Nederland wonen 1,5 miljoen laaggeletterden, waarvan tweederde autochtoon is. Zij kunnen onvoldoende lezen, schrijven en rekenen om zich staande te houden in onze (informatie)maatschappij. Ze zullen u, uit schaamte, niet vertellen dat ze schriftelijke informatie niet begrijpen. In de communicatie met hen is een open houding, eenvoudig taalgebruik met korte zinnen, het vermijden van beeldspraak en het gebruik van tekeningen belangrijk.⁹ Ga altijd na of de patiënt begrepen heeft wat u hebt gezegd.

Het individuele preconceptieconsult, verleend door verloskundige, huisarts of gynaecoloog, moet laagdrempelig zijn en toegankelijk voor iedereen. Opname in de basisverzekering bevordert de algemene implementatie van preconceptiezorg. Het is van belang dat alle medisch professionals én professionals werkzaam bij GGD, welzijnsorganisaties, gemeenten en werkgevers op de hoogte zijn van het belang van preconceptiezorg.

Huidige initiatieven preconceptiezorg

- *Implementatie preconceptiezorg in de regio Leiden.* Met subsidie van ZonMw heeft TNO samen met de KNOV en de verloskundige kring regio Leiden strategieën geëvalueerd om vrouwen en hun partner te informeren over het kinderwensprekeur.¹⁰
- *Gelijke kansen voor een optimale start!* De KNOV

is in 2011 gestart met een project waarin verloskundigen (jonge) vrouwen uit de doelgroep actief opzoeken op VMBO-scholen en ROC's. De aanpak is ontwikkeld samen met GGD, ROS Friesland, Verloskundigen Kring Friesland, KNOV en Adviesgroep Gemeentelijk Gezondheidsbeleid.^{11,12}

- *Healthy Pregnancy4all.* Met subsidie van het Ministerie van VWS is het Erasmus MC in april 2011 in 14 gemeenten gestart met het landelijk project, Healthy Pregnancy4all¹³, naar voorbeeld van het Rotterdamse programma 'Klaar voor een kind'.¹⁴
- *In de commissie Voorlichting en Preconceptiezorg van het College Perinatale Zorg werken verschillende partijen samen aan een landelijk uniforme preconceptieboodschap.* Uniforme informatie gericht op gezond en veilig zwanger worden en de ontwikkeling van een Preconceptie Indicatielijst en een Zorgstandaard Preconceptiezorg.

Nuttige tips

- In de *'Toolkit Kinderwens'* vindt u voorlichtingsmaterialen om paren die zwanger willen worden ervan bewust te maken dat zij voor de zwangerschap al veel kunnen doen om ervoor te zorgen dat hun toekomstige kind een gezonde start krijgt (<http://toolkits.loketgezondleven.nl>). De website www.strakswangerworden.nl biedt voorlichting en is speciaal ontwikkeld voor laagopgeleide vrouwen.
- *www.zwangerwijzer.nl* is een digitale vragenlijst voor paren met kinderwens om eventuele risico's te identificeren en vervolgens gerichte informatie te krijgen. Het kan ook worden gebruikt om mensen naar preconceptiezorg toe te leiden.
- *'SlimmerZwanger'* is een zelfhulpprogramma via de mobiele telefoon. De app bestaat uit screening op risico's in de leefstijl en persoonlijke coaching om hier iets aan te veranderen.
- De notatie *'foliumzuur: +'* in de zwangerschapskaart geeft geen informatie over het moment van het starten van het foliumzuurgebruik.
- Maak in uw VSV samen afspraken over het aanbod aan preconceptiezorg. Laat zien welke mogelijkheden er zijn voor de zwangeren uit uw regio, inclusief eventuele cursus voor aanpassing van de leefstijl en bied dit actief aan.

Rubrieksredactie, in samenwerking met

Inger Aalhuizen MSc *verloskundige KNOV*
 Prof. dr. Eric A.P. Steegers *gynaecoloog, Verloskunde en Prenatale Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam*

Meer informatie

dr. J. van Dillen e uitdepan@perinataleaudit.nl

Voor referenties kijk op www.perinataleaudit.nl

Gevolgen van blootstelling aan DES op de langere termijn in Nederland

dr. J. Verloop epidemioloog, AVL/IKNL, Amsterdam

dr. M.A. Rookus epidemioloog, AVL, Amsterdam

prof.dr. F.E. van Leeuwen hoofd afdeling epidemiologie, AVL, Amsterdam

prof.dr. Th.J.M. Helmerhorst emeritus hoogleraar vrouwenziekten en verloskunde, Erasmus MC Rotterdam

De kans op een zeldzame vorm van kanker van de vagina en baarmoederhals (Clear Cell Adenocarcinoom, CCAC) is ook na het veertigste levensjaar nog verhoogd aanwezig bij zogenaamde DES-dochters. Dit blijkt uit onderzoek dat is uitgevoerd onder ruim 12.000 DES-dochters in het Antoni van Leeuwenhoek door onderzoekster Janneke Verloop, waarop zij op 20 maart j.l. promoveerde aan de VU in Amsterdam. Voor andere vormen van kanker zoals baarmoederhalskanker (niet-CCAC) en borstkanker werd geen hoog risico gevonden.

In de periode 1947-1975 is het synthetische oestrogeen DES in Nederland veelvuldig voorgeschreven aan naar schatting 120.000 zwangere vrouwen tegen een dreigende abortus of preventief bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van meerdere miskramen. Dochters die uit deze zwangerschappen werden geboren blijken op relatief jonge leeftijd, voor het 35e levensjaar, een zeer sterk verhoogd risico (1 op de 1000) te hebben op Clear Cell Adenocarcinoom (CCAC) van de vagina en cervix.¹ Daarnaast blijken DES-dochters vaker vormafwijkingen van de inwendige geslachtsorganen te hebben, verminderd vruchtbaar te zijn en vaker problemen tijdens de zwangerschap te hebben vergeleken met vrouwen die niet aan DES in utero zijn blootgesteld.²⁻⁵ Over de langetermijneffecten van DES-blootstelling in utero was tot dusverre nog weinig bekend. Tot op heden zijn publicaties op dit gebied voornamelijk gebaseerd op één (ander) cohort van DES-dochters dat groot genoeg is om dergelijke onderzoeksvragen te bestuderen, namelijk de DES-follow-upstudie uitgevoerd door het 'National Cancer Institute' in Bethesda (Maryland, USA).⁶ In de thesis 'Long-term health effects after DES exposure in utero' geschreven door Janneke Verloop, zijn voor het eerst de gevolgen van blootstelling aan DES op de tweede generatie (DES-dochters) en de derde generatie (DES-kleinkinderen) beschreven in de Nederlandse populatie. Er is onderzocht of 1) DES-dochters in vergelijking tot de algemene bevolking een verhoogd ri-

sico hebben op kanker en pre-invasieve afwijkingen, 2) of intensieve cytologische screening op baarmoederhals- en vaginakanker bij DES-dochters effectief is en 3) of kinderen van DES-dochters een hoger risico hebben op hypospadie en andere aangeboren urogenitale afwijkingen vergeleken met de kinderen van niet-blootgestelde vrouwen. Om deze onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden is in maart 2000 een retrospectief cohortonderzoek opgezet, de zogeheten DES-netstudie.

Methode

Om DES-dochters voor het onderzoek te benaderen, maakte de studie gebruik van de registratie van het DES Centrum in Utrecht. Deze registratie is in 1992 opgezet in verband met het verjaren van de schadeclaim. Door zich te laten registreren behielden de DES-betrokkenen het recht om een schadeclaim in te dienen. Ruim 17.000 DES-betrokkenen, van wie ruim 13.000 DES-dochters, hebben zich laten registreren bij het DES Centrum. Op het moment van registratie was het niet noodzakelijk om te beschikken over een bewijs van DES-blootstelling. In de periode maart 2000 - december 2005 is aan alle geregistreerde DES-dochters (n=13.113) een vragenlijst toegestuurd met vragen over risicofactoren voor hormoongerelateerde vormen van kanker en medische geschiedenis. Verder werd gevraagd toestemming te geven voor het opvragen van medische gegevens en een bewijs van DES-blootstelling mee te sturen met de vragenlijst. Dit kon bijvoorbeeld een kopie van het medische dossier van de moeder zijn waaruit de DES-blootstelling bleek. Als de vrouw hierover niet beschikte werd toestemming gevraagd aan de moeder om het medische dossier te mogen opvragen. De uiteindelijke respons op de vragenlijst was 61%. In november 2004 werd aan alle deelnemende DES-dochters, die één of meerdere niet aan DES blootgestelde zussen hadden gerapporteerd, gevraagd om deze zussen te benaderen als interne controlegroep (N=1.889 responders). Informatie over kankerincidentie werd verkregen via het Pathologisch Anatomisch Geautomatiseerd Archief (PALGA), en de

Tabel 1 Risico op kanker bij DES-dochters*

Type kanker	Obs	Exp	SIR	95% BI
Totaal †	348	343,3	1,01	0,91 - 1,13
Borst	165	156,5	1,05	0,90 - 1,23
Cervix	15	20,4	0,74	0,41 - 1,21
Vagina	6	0,4	16,42	6,02 - 35,74
Vagina and cervix	21	20,8	1,01	0,63 - 1,55
'Clear cell' adenocarcinoom	6	0,3	24,23	8,89 - 52,74
Plaveiselcel carcinoom	10	15,7	0,64	0,31 - 1,17
Adenocarcinoom	4	3,8	1,06	0,29 - 2,71
Adenosquameus carcinoom	1	0,7	1,39	0,04 - 7,76
Vulva	2	1,6	1,27	0,15 - 4,59
Corpus uteri	9	7,1	1,27	0,58 - 2,41
Ovarium	10	10,8	0,92	0,44 - 1,7
Placenta	2	0,3	7,10	0,86 - 25,64
Long	11	20,4	0,54	0,27 - 0,96
Melanoom	48	35,3	1,36	1,00 - 1,8
Colon, rectum, anus	15	17,6	0,85	0,48 - 1,41
Schildklier	6	6,5	0,92	0,34 - 2,01
Hodgkin lymfoom	3	3,6	0,84	0,17 - 2,47
Non-Hodgkin lymfoom	8	8,3	0,96	0,42 - 1,9
Hersenen	8	6,3	1,28	0,55 - 2,52
Leukemie	0,3	5,7	0,52	0,11 - 1,53

n = 12.091 DES-dochters; 180.941 persoonsjaren

* SIR, Gestandaardiseerde incidence ratio, gedefinieerd als het aantal geobserveerde patiënten met kanker vergeleken met het aantal verwachte gevallen van kanker in de algemene bevolking van dezelfde leeftijd; 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een Poisson verdeling, obs = geobserveerde aantal kankerpatiënten; exp = verwachte aantal kankerpatiënten

† 27 gevallen van kanker zijn geïncludeerd in kanker totaal maar niet afzonderlijk vermeld: Lip (1), Tong (1), Mond (2), Speekselklieren (1), Maag (3), Anus (1), Pancreas (2), Strottehoofd (1), Luchtpijp (1), Sarcoom (2), Huid (9), Mesothelioom (1), Nier (1), Blaas (2), Oog (1), Centraal zenuwstelsel (1), Plasma cel tumor (1), Onbekend of niet gespecificeerd (6).

8 tweede tumoren werden geïncludeerd: Long (2), Sarcoom (1), Melanoom (1), Huid, plaveiselcel (1), Ovarium (1), Centraal zenuwstelsel (1), Non-Hodgkin lymfoom(1)

Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De privacycommissies van PALGA en de NKR verleenden ons toestemming om zowel responders als non-responders te koppelen met PALGA en de NKR, onder strikte privacyvoorwaarden. Uiteraard werden vrouwen die weigerden om deel te nemen aan de studie (5%), uitgesloten. De follow-up startte bij de datum van registratie bij het DES Centrum (1992 voor de meeste vrouwen) en eindigde op 30 november 2008, de datum van diagnose of datum van overlijden, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerste optrad.

Aanvankelijk was het doel om zoveel mogelijk medische dossiers van de moeders met daarin het bewijs van DES-blootstelling op te sporen. In de praktijk bleek dit onhaalbaar omdat veel medische dossiers uit de periode 1947-1975 zijn vernietigd. Ook het feit dat DES door zowel gynaecologen als huisartsen is voorgeschreven, maakte het opsporen van de dossiers uitermate ingewikkeld en arbeidsintensief. Uit een pilot-studie bij 183 DES-dochters met kanker bleek in driekwart van de gevallen het dossier van de moeder onvindbaar. Een tweede pilot-studie in ziekenhuisarchieven (dus zonder de archieven van huisartsen hierbij te betrekken) wees uit dat de overeenstemming tussen zelfgerapporteerde en werkelijke DES-blootstelling acceptabel was (>76%). Daarom werd besloten om de moederdossiers niet langer actief op te sporen en zijn alle bij het DES-centrum geregistreerde

vrouwen, ook die zonder bewezen DES-blootstelling, geïncludeerd in de DES-netstudie. Hetzelfde geldt voor de andere studies die in dit proefschrift zijn beschreven.

Resultaten

Kanker bij DES-dochters

De analyses naar het langetermijnsrisico van kanker zijn gebaseerd op 12.091 DES-dochters, onder wie zich in de periode 1992-2008 in totaal 348 nieuwe gevallen van kanker voordeden.⁷ De mediane leeftijd van de DES-dochters bij het einde van de follow-up was 44 jaar. De kans op kanker (alle types) is niet verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR)=1,01, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)=0,91-1,13), zie tabel 1. Bij de bestudering van de afzonderlijke types van kanker bleek het risico op Clear Cell Adenocarcinoom van de vagina en de baarmoederhals statistisch significant verhoogd te zijn (SIR=24,23, 95%BI=8,89-52,74), ook op oudere leeftijd (boven de 40 jaar). Verder bleek het risico op melanoom voor het 40e jaar verhoogd te zijn ten opzichte van de algemene populatie (SIR=1,59, 95%BI=1,08-2,26). De incidentie van plaveiselcelkanker van de baarmoederhals of de vagina is daarentegen enigszins verlaagd ten opzichte van de algemene bevolking (SIR=0,64, 95%BI=0,31-1,17). Voor de

overige tumorlocaties, inclusief borstkanker, werden geen verhoogde risico's gevonden. In vergelijking met de Amerikaanse studie vielen de risico's in de DES-netstudie lager uit, wat verklaard zou kunnen worden door het gebruik van een externe controlegroep (in plaats van een interne) waardoor correctie voor confounding niet mogelijk was. Daarnaast kunnen de risico's enigszins lager zijn ingeschat omdat de DES-blootstelling niet kon worden gevalideerd en dus mogelijk ook een aantal niet-blootgestelde vrouwen zijn geïncludeerd. De kans op baarmoederhalskanker en melanoom bij DES-dochters is nog niet eerder gerapporteerd in de literatuur.

Dysplasie van de baarmoederhals bij DES-dochters

Om te onderzoeken of het verlaagde risico op baarmoederhalskanker (van het plaveiselceltype) mogelijk verklaard kan worden door verhoogde detectie en behandeling van pre-invasieve laesies van de baarmoederhals bij DES-dochters, hebben we het risico op CIN en baarmoederhalskanker (waarbij CCAC werd uitgesloten) bij 11.895 DES-dochters vergeleken met de gescreende algemene bevolking. Pre-invasieve laesies werden gedefinieerd als de aanwezigheid van een cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), die per definitie histologisch is bevestigd. Een CIN wordt gekenmerkt door een gestoorde uitrijping, abnormale celdeling en kernafwijkingen van het plaveiselepitheel van de baarmoederhals. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de afwijking wordt een CIN geclassificeerd als een CIN1 (lichte dysplasie, graad 1), CIN2 (matige

dysplasie, graad 2) of een CIN3 (ernstige dysplasie, graad 3). Een CIN geeft vrijwel nooit klachten en wordt dus pas gevonden indien een biopt is genomen naar aanleiding van abnormale cytologische of colposcopische bevindingen. Het is dus van belang om in dit soort onderzoek rekening te houden met de frequentie van de screening. Informatie over nieuwe gevallen van CIN en baarmoederhalskanker in de periode januari 2000 - november 2008 werd verkregen via PALGA. Deze incidentie werd vergeleken met de algemene bevolking, informatie afkomstig van de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC in Rotterdam, waar de evaluatie van het landelijk bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker plaatsvindt. Hier beschikt men over gegevens van PALGA die speciaal voor deze evaluatiedoeleinden zijn bewerkt. Conform het eerdere resultaat, gebaseerd op een vergelijking met de kankerregistratie, vonden we een verlaagd risico op baarmoederhalskanker (exclusief CCAC) vergeleken met de algemene bevolking (SIR=0,29, 95%BI=0,04-1,0). Als echter de pre-invasieve laesies, CIN2 en CIN3, en invasieve kanker worden samengenomen (CIN2+), wordt geen verlaagd of verhoogd risico ten opzichte van de gescreende algemene bevolking gevonden (SIR=1,1, 95%BI=0,95-1,4), zie tabel 2. Een andere opmerkelijke bevinding is het verhoogde risico op CIN1 (SIR=2,8, 95%BI=2,3-3,4) ten opzichte van de algemene bevolking. Toen we de analyses beperkten tot vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen (zoals adenosis, squameuze metaplasie, vaginale richels, hanekam van de baarmoederhals,

Tabel 2 Risico op cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) en baarmoederhalskanker bij DES-dochters vergeleken met de gescreende algemene bevolking, diagnose periode 2000-2008

	PJ†	CIN1				CIN2+*				Cervical cancer*			
		Obs	Exp	SIR	95%BI	Obs	Exp	SIR	95%BI	Obs	Exp	SIR	95%BI
Totaal	50.987	118	42	2,8	2,3-3,4	126	110	1,1	0,95-1,4	2	7	0,29	0,04-1,0
DES-gerelateerde aandoeningen‡													
Geen afwijkingen	35.339	65	28,5	2,3	1,8-2,9	74	75,2	1,0	0,77-1,2	1	4,8	0,21	0,01-1,2
1-2 episodes§	16.190	9	12,9	0,7	0,32-1,3	32	33,6	0,95	0,65-1,3	1	2,2	0,45	0,01-2,5
>2 episodes	19.149	56	51,6	3,6	2,7-4,6	42	41,6	1	0,73-1,4	0	2,6		
DES-gerelateerde afwijkingen	15.647	53	13,0	4,1	3,0-5,3	52	34,9	1,5	1,1-2,0	1	2,2	0,5	0,01-2,6
1-2 episodes	4.227	16	3,5	4,6	2,6-7,5	8	9,2	0,87	0,38-1,7	0	0,6		
>2 episodes	11.421	37	9,6	3,9	2,7-5,3	44	25,7	1,7	1,2-2,3	1	1,6	0,63	0,02-3,5

* CIN1: Milde dysplasie CIN2+: combinatie van CIN2 (matige dysplasie), CIN3 (ernstige dysplasie/carcinoom in situ) en kanker (exclusief clear-cell adenocarcinoom). Kankermorfologie: 1 plaveiselcel carcinoom en 1 adenocarcinoom.

† PJ=persoonsjaren, Obs=geobserveerde aantal patiënten, Exp=verwachte aantal patiënten op basis van de algemene bevolking van dezelfde leeftijd, SIR = gestandaardiseerde incidentie ratio, gedefinieerd als aantal geobserveerde kankerpatiënten gedeeld door aantal verwachte kankerpatiënten; 95%BI = 95 procent betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een Poisson verdeling.

‡ Definitie (medisch geverifieerde) DES-gerelateerde aandoeningen: Anatomische afwijkingen zoals vaginale richels, hanekam, pseudo poliepen, hypoplastische cervix, baarmoederholte afwijkingen en afwijkingen aan de tuba. Celbekledingsafwijkingen zoals adenosis and squameuze metaplasie van cervix en vagina.

§ Episode wordt gebruikt als proxy voor het aantal screeningsronden. Een episode start met een primaire uitstrijk al dan niet gevolgd door vervolgstrijken indien de uitslag abnormaal is. Zodra de follow-up is afgerond start een nieuwe episode.

Tabel 3 Effectiviteit van de cytologische screening op baarmoederhals- en vaginakanker bij DES-dochters

	Aantal patiënten	Controle	Odds ratio (95% CI)
Totaal	39	186	
Niet gescreend gedurende 5 jaar voorafgaand aan diagnose*	6	39	1.00
Gescreend gedurende 5 jaar voorafgaand aan diagnose*	33	147	1.48 (0.56-3.9)
Gescreend, normale uitstrijk †	8	94	1.00
Gescreend, abnormale uitstrijk †	25	53	5.5 (2.3-13.1)
Milde dysplasie †	15	49	3.5 (1.4-8.9)
Matige/ernstige dysplasiet	10	4	29.3 (7.5-115)

* Definitie screening: tenminste 1 uitstrijk (cervix en/of vagina) gedurende het tijdsinterval 5,5 tot 0,5 jaar voorafgaande aan de diagnose.

† Referentie groep bestaat uit gescreende vrouwen. Definitie van een normale uitstrijk: pap1, abnormale uitstrijk: milde dysplasie: pap2, pap3a1; matige dysplasie: pap3a2 en ernstige dysplasie: ≥ pap3b.

‡ Baarmoederhalskanker morfologie: 5 clear cell adenocarcinoma's, 15 plaveiselcel carcinomen, 7 adenocarcinoma's en 1 adenosquameus carcinoom. Vaginakanker morfologie: 9 clear cell adenocarcinoma's en 2 plaveiselcel carcinomen

afwijkingen van de baarmoederholte, afwijkingen van de eileiders) vonden we een sterk verhoogd risico op CIN1 vergeleken met de (even vaak) gescreende algemene bevolking (SIR=4,6, 95%BI=2,6-7,5), terwijl het risico op CIN2+ in deze subgroep niet verhoogd is (SIR=0,87, 95%BI=0,38-1,7). Verder bleek de detectie van CIN (alle graden) sterk te worden bepaald door de frequentie van cytologische screening. In tegenstelling tot onze resultaten is in de Amerikaanse studie een tweemaal verhoogd risico op CIN2+ gevonden.^{6,8} Beide studies zijn echter lastig te vergelijken omdat ze qua opzet verschillen. In de Amerikaanse studie zou onvolledige correctie voor screening het verhoogde risico kunnen verklaren, terwijl in het DES-netproject de onvolledigheid van het DES-bewijs de risico's mogelijk heeft verdund. Concluderend kan gezegd worden dat in onze studie een verhoogd risico op CIN1 werd gevonden bij DES-dochters, waarbij het risico het duidelijkst verhoogd is bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen. Het risico op CIN2+ (inclusief kanker) is niet verhoogd. DES-dochters lijken dus geen verhoogd risico te hebben op baarmoederhalskanker (exclusief CCAC).

Effectiviteit van screening bij DES-dochters

Vanwege hun verhoogde kans op CCAC van de vagina en cervix wordt DES-dochters geadviseerd om zich regelmatig gynaecologisch te laten onderzoeken met als doel eventuele (pre)maligne afwijkingen tijdig op te sporen en te behandelen.⁹ We hebben de effectiviteit van de cytologische screening bij DES-dochters geëvalueerd met behulp van een geneste case-controlestudie. In deze studie hebben we 39 DES-dochters met baarmoederhals- of vaginakanker ('cases'), die waren gediagnosticeerd in de periode 1989-2007, vergeleken met 186 DES-dochters zonder kanker ('controles'). Iedere patiënt was gematcht met vijf controles op leeftijd en geboortedatum. Een vrouw werd aangemerkt als zijnde gescreend als zij in de

periode van 5,5 jaar tot een half jaar voor de (pseudo) diagnose een uitstrijk had laten maken. Uitstrijken die gemaakt waren binnen een half jaar voor de (pseudo) diagnose werden gezien als diagnostische uitstrijken en werden daarom niet meegeteld. In tegenstelling tot onze verwachting, bleek het risico op vagina- en baarmoederhalskanker niet verlaagd te zijn voor vrouwen die waren gescreend, vergeleken met niet gescreende vrouwen (OR=1,48, 95%BI=0,56-3,9), zie tabel 3.

De stadiumverdeling voor baarmoederhalskanker bij de gescreende patiënten in ons onderzoek bleek wel iets gunstiger vergeleken met de patiënten in de algemene bevolking, hoewel dit verschil niet statistisch significant was (stadium I bij respectievelijk 87% en 77% van de patiënten met baarmoederhalskanker, $p=0,15$). De meerderheid van de vrouwen met vaginakanker (excl. CCAC), die allemaal gescreend zijn, was eveneens gediagnosticeerd met een vroegstadium carcinoom (stadium I bij 57% van de vrouwen). Vrouwen met een abnormale uitstrijk, met als uitslag een matige of ernstige dysplasie, bleken een sterk verhoogd risico op vagina- en baarmoederhalskanker te hebben vergeleken met vrouwen met een normale uitstrijk (OR=29,3, 95%BI=7,5-115). Vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen, zoals vaginale adenosis of squameuze metaplasie, hadden vaker abnormale uitstrijken. Screening bleek niet effectief in het voorkomen van CCAC (die vooral gelokaliseerd waren in de vagina) ongeacht de leeftijd, terwijl screening licht effectief bleek in de preventie van plaveiselcelkanker (vooral gelokaliseerd in de baarmoederhals) op oudere leeftijd (>40 jaar) (OR=0,35, 95%BI=0,06-1,9). Een mogelijke verklaring kan zijn dat Pap-uitstrijken minder gevoelig zijn voor de detectie van CCAC, omdat de afwijkende cellen zich niet aan de oppervlakte van het epitheel bevinden maar in de laag eronder. Dat cytologische screening niet beschermt tegen het ontstaan van plaveiselcelkanker in onze studie is ech-

ter opmerkelijk, aangezien er voldoende aanwijzingen zijn dat screening op baarmoederhalskanker (die voornamelijk van het type plaveiselcel zijn) in de algemene bevolking wel effectief is. Een mogelijke verklaring is dat de aanwezigheid van DES-gerelateerde celbekledingsafwijkingen, zoals adenosis, de detectie van tumorcellen in uitstrijk materiaal bemoeilijkt. Het normale fysiologische proces van het verdwijnen van adenosis met het ouder worden verklaart dan tevens waarom op latere leeftijd screening op plaveiselcelkanker bij DES-dochters effectiever lijkt te worden.

Hypospadie bij DES-kleinzonen

Verscheidene dier-experimentele studies hebben gesuggereerd dat de nadelige effecten van DES-blootstelling in utero mogelijk kunnen worden doorgegeven aan de volgende generaties.¹⁰ De melding van twee gevallen van hypospadie bij zonen van DES-dochters in een relatief korte tijdsbestek, door een kinder-nefroloog in het Wilhemina Kinderziekenhuis was aanleiding om dit nader te onderzoeken. Hypospadie is een afwijking bij jongetjes, waarbij de urinebuis niet eindigt in de top van de penis, maar aan de zijkant van de schacht. De ernst van de aandoening wordt bepaald door de mate van kromming van de urinebuis. In een eerdere analyse van de gegevens van 19.840 subfertiele vrouwen die deelnamen aan de OMEGA studie, vonden we een verhoogd risico op hypospadie bij DES-kleinzonen.¹¹ Vier van 205 DES-kleinzonen in dit onderzoek bleken hypospadie te hebben, terwijl bij de andere 8.729 jongens slechts acht gevallen van hypospadie voorkwamen, resulterend in een sterk verhoogde prevalentie ratio (PR=21,3, 95%BI=6,5-70,1). Vanwege het kleine aantal gevallen, hebben we vervolgens dezelfde analyses herhaald in het DES-netcohort. Naast de prevalentie van hypospadie is tevens

de prevalentie van andere congenitale afwijkingen (urine- en hartafwijkingen) bestudeerd bij 7.899 kinderen van DES-dochters en vergeleken met 3.099 kinderen van niet-blootgestelde zussen. Daarnaast is een vergelijking gemaakt met externe prevalentie cijfers afkomstig uit twee verschillende bronnen, te weten EUROCAT, de Europese Registratie voor Aangeboren Afwijkingen, en gegevens van een cohortstudie in Rotterdam door Pierik et al. waarin pasgeboren jongens werden gescreend op de prevalentie van hypospadie.¹² Alle afwijkingen werden geverifieerd met behulp van het medische dossier. Van de 7.899 DES-kleinkinderen bleken 32 jongens hypospadie te hebben, terwijl bij de 3.099 niet-blootgestelde kinderen drie gevallen van hypospadie werden geconstateerd (PR=4,2, 95%BI=1,3-13,7), zie tabel 4. Vergeleken met de prevalentiecijfers van de Rotterdamse studie, de meest conservatieve schatting, vonden we geen verhoogd risico op hypospadie (alle graderingen) (PR=1,1, 95%BI=0,7-1,7). Voor penoscrotale hypospadie, de meest ernstige vorm van hypospadie, vonden we echter een verhoogd risico, zowel in vergelijking met EUROCAT als met de Rotterdamse studie (respectievelijk PR=7,9, 95%BI=3,3-18,8 en PR=5,3, 95%BI=1,1-26,5). In de zussencontrolegroep werden geen kinderen met ernstige hypospadie gerapporteerd. Een opmerkelijke bevinding is dat de helft van de moeders van kinderen met ernstige hypospadie baarmoederholte afwijkingen (cavum afwijkingen) aangaven als reden voor subfertiliteit, terwijl dit bij de andere moeders slechts in 10% van de gevallen als reden voor subfertiliteit werd gerapporteerd. We vonden geen verhoogd risico op aangeboren urinewegafwijkingen bij kinderen van DES-dochters. Geconcludeerd kan worden dat de kans op de ernstigste vorm, de penoscrotale hypospadie bij zonen van DES-dochters verhoogd lijkt te zijn.

Tabel 4 Risico op congenitale afwijkingen bij de kinderen van DES-dochters vergeleken met de kinderen van niet-blootgestelde zussen en vergeleken met de algemene populatie (EUROCAT, Rotterdam studie)

Cohort		DES-net, blootgesteld		DES-net, zussen, niet blootgesteld				EUROCAT (1)				Rotterdam studie(2)						
Periode		1960-2004		1960-2004				1981-2004				1998-2000						
Aantal levend geborenen		7.899		3.099				386.371				14.075						
ICD-10	Congenitale afwij.	N	Prev*	N	Prev	PR*	95%CI		N	Prev	PR	95%CI		N	Prev	PR	95%CI	
Q54	Hypospadie	32	40,5	3	9,7	4,2	1,3-	13,7	482	12,5	3,2	2,3-	4,6	53	37,7	1,1	0,7-	1,7
Q54.0	Coronair & glanulair	17	21,5	3	9,7	2,2	0,7-	7,6	213	5,5	3,9	2,4-	6,4	27	19,2	1,1	0,6-	2,1
Q54.1	Schacht	9	11,4	0	0,0				162	4,2	2,7	1,4-	5,3	19	13,5	0,8	0,4-	1,9
Q54.2	Penoscrotaal	6	7,6	0	0,0				37	1,0	7,9	3,3-	18,8	2	1,4	5,3	1,1-	26,5
Q60-64	Urinewegafwijking	23	29,1	7	22,6	1,3	0,6-	3,0	724	18,7	1,6	1,0-	2,4	niet bepaald				
Q20-28	Hartafwijking	52	65,8	10	32,3	2,0	1,0-	4,0	2,303	59,6	1,1	0,8-	1,5	niet bepaald				

* Prev = prevalentie, aantal per 10.000 levendgeborenen kinderen, PR = prevalentie ratio, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op een exacte binomiale verdeling

(1) Greenlees R et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011 March;91 Suppl 1:S51-S100.

(2) Pierik FH et al. Hum Reprod 2002 April;17(4):1112-5.

Het blijft echter een zeer zeldzame aandoening (8,4 op de 1000 bij DES-kleinzonen). Alhoewel de biologische mechanismen nog onduidelijk zijn, zouden (DES-gerelateerde) cavumafwijkingen bij de moeder bij het ontstaan van hypospadie in zonen van DES-dochters een rol kunnen spelen.

Conclusies en aanbevelingen

De DES-netstudie is het eerste onderzoek naar de langetermijn gezondheidseffecten in DES-dochters en hun kinderen in de Nederlandse populatie. Een belangrijke bevinding is dat het risico op CCAC ook onder oudere DES-dochters verhoogd blijft, terwijl het verhoogde risico op melanoom beperkt lijkt te zijn tot de jonge leeftijdsfase. De risico's op andere vormen van kanker, zoals baarmoederhalskanker (non-CCAC) en voorstadia hiervan, blijken niet verhoogd te zijn bij DES-dochters. Voor bepaalde subgroepen hebben we echter wel verhoogde risico's gevonden. Zo blijken DES-dochters met DES-gerelateerde afwijkingen, met name celbekledingsafwijkingen zoals adenosis, een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van een baarmoederhalskanker. Het lijkt dus verstandig om DES-dochters onder controle te houden, wellicht niet met het doel om invasieve kanker te voorkomen, dan toch wel in een vroeg stadium te detecteren. Tegelijk is het belangrijk dat men zich behoedt voor al te invasieve diagnostiek, omdat DES-dochters al sterk gemedicaliseerd zijn en er een kans bestaat op overdiagnose van niet-maligne afwijkingen, wat ook blijkt uit het verhoogd aantal gediagnosticeerde CIN1 afwijkingen bij DES-dochters, ten opzichte van de algemene bevolking. Op dit moment is er sprake van een herziening van het algemene bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker door de Gezondheidsraad. Voorgesteld wordt om de uitstrijken in eerste instantie uitsluitend te testen op de aanwezigheid van het hoog risico *Humano Papilloma Virus* (hrHPV) en pas in tweede instantie (bij een positieve uitslag) op cytologische afwijkingen. Tevens is het voorstel om de frequentie van de screening aan te passen, waarbij vanaf het veertigste levensjaar het interval tussen de screeningsronden wordt verlengd naar 10 jaar. Omdat onduidelijk is of de DES-gerelateerde kanker van de vagina en baarmoederhals HPV-gerelateerd zijn, lijkt het nieuwe bevolkingsonderzoek, waarbij in eerste instantie uitsluitend op hrHPV getest zal worden, voor DES-dochters ontoereikend. Ook de voorgestelde verlenging van het tijdsinterval tussen de screeningsronden na het 40e levensjaar is voor DES-dochters mogelijk niet adequaat. Daarom bevelen wij aan dat DES-dochters, conform het huidige bevolkingsonderzoek, eenmaal per vijf jaar worden onderzocht. Bij vrouwen met DES-gerelateerde afwijkingen pleiten wij voor een minimale frequentie van eens per drie jaar. Omdat we geen verhoogd risico op borstkanker vonden bij DES-dochters is een aanbeveling met betrekking tot intensievere mammascreeening niet nodig.

Het risico op penoscrotale hypospadie bij de zonen van DES-dochters bleek verhoogd. De biologische mechanismen van dit verhoogde risico zijn nog onduidelijk, maar de resultaten van ons onderzoek suggereren dat een baarmoederholte-afwijking van de DES-dochter hierbij mogelijk een oorzakelijke speelt. Als dit inderdaad het geval is, zou dat kunnen betekenen dat het transgenerationale, teratogene effect van DES na deze generatie stopt. Een vervolgstudie naar andere aandoeningen bij de kinderen van DES-dochters zou hierover meer uitsluitel kunnen geven. Via koppeling met de Nationale Perinatale database, wat nog niet mogelijk was gedurende de looptijd van het onderzoek, zouden we op een efficiënte manier informatie over andere aangeboren afwijkingen kunnen verkrijgen. Een andere interessante vraag is of de DES-gerelateerde vormafwijkingen van de DES-dochter ook bij de DES-kleindochter optreden. Dit kan echter pas onderzocht worden wanneer de dochters van DES-dochters in de reproductieve leeftijd zijn, omdat dergelijke afwijkingen dan vaak pas worden gediagnosticeerd.

Omdat de DES-dochters in onze studie nog relatief jong waren aan het einde van de studieperiode (44 jaar) is verdere follow-up zeker aan te bevelen. Met de beschikbaarheid van landelijk dekkende registraties, zoals PALGA en de NKR, is dit relatief eenvoudig uit te voeren. Speciale aandacht zou daarbij moeten uitgaan naar het monitoren van het risico op CCAC, borstkanker, baarmoederhalskanker en melanoom. In toekomstige studies zal tevens de zussencontrolegroep gekoppeld kunnen worden met PALGA en de NKR, zodat correctie voor confounding mogelijk wordt.

Een belangrijk knelpunt in de studie was het gebrek aan bewijs van DES-blootstelling. Dit had voorkomen kunnen worden indien de bewaartermijn van medische dossiers langer dan de huidige termijn van 15 jaar was geweest. Evaluatie van langetermijn effecten van medische handelingen is met het huidige bewaarbeleid van medische dossiers onmogelijk. De overgang van papier naar digitaal dossier biedt nieuwe kansen om deze ongewenste situatie te verbeteren. Het DES-verhaal illustreert dat bijwerkingen van een medicijn nog zeer lang na het gebruik ervan kunnen optreden. En vooralsnog is het onduidelijk of het einde al in zicht is.

Referenties

- 1 Herbst A.L., H. Ulfelder, D.C. *Poskanzer Adenocarcinoma of the vagina. association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.* N Engl J Med 1971;284:878-81.
- 2 Jefferies J.A., S.J. Robboy, P.C. O'Brien et al. *Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project.* Am J Obstet Gynecol 1984; 148:59-66.
- 3 Palmer J.R., E.E. Hatch, R.S. Rao et al. *Infertility*

- among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2001;154:316-21.
- 4 Kaufman R.H., E. Adam, E.E. Hatch et al. *Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring*. *Obstet Gynecol* 2000; 96:483-9.
 - 5 Giusti R.M., K. Iwamoto & E.E. Hatch *Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects*. *Ann Intern Med* 1995;122:778-88.
 - 6 Hoover R.N., M. Hyer, R.M. Pfeiffer et al. *Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol*. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14.
 - 7 Verloop J., F.E. van Leeuwen, T.J. Helmerhorst et al. *Cancer risk in DES daughters*. *Cancer Causes Control* 2010;21:999-1007.
 - 8 Hatch E.E., A.L. Herbst, R.N. Hoover et al. *Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (USA)*. *Cancer Causes Control* 2001;12:837-45.
 - 9 Helmerhorst T.J., J.A. Wijnen & A.P. Direcks [*Current guidelines for gynecological examination in des daughters*]. [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2065-7.
 - 10 Newbold R.R., E. Padilla-Banks & W.N. Jefferson *Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations*. *Endocrinology* 2006;147:S11-S17.
 - 11 Klip H., J. Verloop, J.D. van Gool et al. *Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study*. *Lancet* 2002;359:1102-7.
 - 12 Pierik F.H., A. Burdorf, J.M. Nijman et al. *A high hypospadias rate in The Netherlands*. *Hum Reprod* 2002;17:1112-5.

Samenvatting

Op 20 maart 2013 promoveerde mw. Ir. J. Verloop aan de Vrije Universiteit Amsterdam op het proefschrift 'Langetermijnevolgen van blootstelling aan DES in utero'. Het proefschrift beschrijft de langetermijnevolgen van blootstelling aan DES op de tweede generatie (DES-dochters) en de derde generatie (DES-kleinkinderen) in de Nederlandse populatie. Het risico op Clear Cell Adenocarcinoom blijkt nog steeds verhoogd te zijn op oudere leeftijd. Ook het risico op melanoom is verhoogd, maar is beperkt tot de jonge leeftijdsfase (<40 jaar). Screening lijkt niet effectief in het voorkomen van invasieve cervix-/vaginatumoren, maar mogelijk wel in de detectie van een vroeger stadium. Gezien de resultaten lijkt het verstandig om DES-dochters onder controle te houden. Zonen van DES-dochters blijken een verhoogd risico op penoscrotale hypospadië te hebben. Alhoewel de biologische mechanismen nog onduidelijk zijn, suggereert ons onderzoek dat cavumafwijkingen bij de moeder een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van deze afwijking.

Trefwoorden

diethylstilbestrol, kanker, cervicale intraepitheliale neoplasie, screening, hypospadië

Summary

On March 20, 2013, J. Verloop defended her thesis 'Long-term health effects after DES exposure in utero' at the VU University Amsterdam. The thesis provides insight into the long-term health effects affecting the second generation (DES daughters) and third generation (DES grandchildren) in the Dutch population. Risk of Clear Cell Adenocarcinoma remained increased at older ages. Also, the risk of

melanoma diagnosed before age 40 was increased. Screening appeared not to be effective in preventing cervical and vaginal cancer, although stage at diagnose seemed to be more favorable. These findings underscore the importance of keeping DES daughters under surveillance. Sons of DES daughters appeared to have an increased of penoscrotal hypospadias. Although biological mechanisms are still unclear, our study suggested that cavum malformations of the DES daughter might play a role.

Keywords

diethylstilbestrol, cancer, cervical intra-epithelial neoplasia, screening, hypospadias

De auteurs

dr. J. Verloop *epidemioloog, AVL/IKNL, Amsterdam*
 dr. M.A. Rookus *epidemioloog, AVL, Amsterdam*
 prof. dr. F.E. van Leeuwen *hoofd afdeling epidemiologie, AVL, Amsterdam*
 prof. dr. Th.J.M. Helmerhorst *emeritus hoogleraar vrouwenziekten en verloskunde, Erasmus MC Rotterdam*

Contact

Janneke Verloop, IKNL, afdeling onderzoek.
 Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam
 t 020-346 2516
 e j.verloop@iknl.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. Financiële ondersteuning KWF Kankerbestrijding projectnummer 2001-2426, ZonMw, Sacha Swart-touw-Hijmans Fonds, Janivo Fonds, Mr. Paul de Gruyter Fonds en het Peterson Fonds.

Ovariële EUG, ja of nee?

drs. M.A.C. Verschoor *arts-onderzoeker obstetrie & gynaecologie, AMC, Amsterdam*

dr. S. Schalekamp-Timmermans *AIOS obstetrie en gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. H. J. Vonsée *gynaecoloog Amphia ziekenhuis, Breda*

De incidentie van de extra-uteriene graviditeit (EUG) is ongeveer 1850 per jaar in Nederland.^{1,2} Circa 3% van de EUG's is ovarieel gesitueerd.³⁻⁵ De diagnostiek van een EUG bestaat uit het bepalen van het serum-hCG gecombineerd met transvaginale echoscopie.⁶ Behandeling eerste keus is een laparoscopische resectie van het complete zwangerschapsproduct.⁷ Bij de ovariële EUG is het behoud van zoveel mogelijk ovariumweefsel en daarmee de ovariële functie een tweede doel. Het stellen van de diagnose ovariële EUG kent echter enkele diagnostische valkuilen. Wij zullen deze nader beschrijven aan de hand van de diagnostiek en behandeling bij drie patiënten met verdenking op een EUG. Daarnaast beschouwen we kort de bestaande literatuur over ovariële EUG's.

Casuïstiek

Patiënte A is een 18-jarige primigravida met een blanco voorgeschiedenis. De graviditeit ontstond onder gebruik van orale anticonceptie. De exacte termijn was onbekend. Zij presenteerde zich met sinds één week pijn in de onderbuik, sinds één dag progressief. Er was geen vaginaal bloedverlies. Bij onderzoek zagen wij een hemodynamisch stabiele patiënte. Het serum-hCG bedroeg 691 U/L, het Hb 7,4 mMol/l en het leukocytenaantal 10,5x10⁹/l met een CRP van 5 mg/l. Bij onderzoek was er drukpijn in de onderbuik, zonder evidente prikkeling. Bij vaginaal toucher was er een lokaal geprikkeld peritoneum. Transvaginale echoscopie toonde een homogeen verdikt endometrium van 20 mm en bij het linker adnex een adnexal mass van 4,6 cm doorsnede, met ruim vrij vocht in het cavum Douglasi (figuur 1a en 1b). Vanwege verdenking op een bloedende EUG werd een laparoscopie uitgevoerd. Er werd een normale uterus met slanke, intacte tubae Fallopii gezien. In het kleine bekken was 100 ml bloed aanwezig. Op het linker ovarium was een geruptureerde vochtblaas zichtbaar die werd geïdentificeerd als ovariële vruchtzak. Er werd een wigresectie van het ovarium verricht met coagulatie van het wondoppervlak. Het totale bloedverlies bedroeg 160 ml. Histologisch onderzoek toonde een cystewand zonder vlokken of foetale delen. Twee maanden nadien was patiënte klachtenvrij en was het serum-hCG genormaliseerd.

Patiënte B is een 24-jarige primigravida met blanco voorgeschiedenis en zonder anticonceptiegebruik. De eerste dag van de laatste menstruatie zou zeven dagen eerder zijn. Patiënte presenteerde zich met, sinds een dag, progressieve pijn in de onderbuik waarbij zij thuis gecollabeerd was. Er was geen vaginaal bloedverlies. Bij onderzoek werd een hemodynamisch stabiele patiënt gezien. Bij lichamelijk onderzoek had zij een diffuus pijnlijke buik met peritoneumprikkeling bij vaginaal toucher. Laboratoriumonderzoek toonde een serum-hCG van 4748 U/l, een Hb van 6,1mMol/l, een leukocytenaantal van 11,2x10⁹/l en een CRP van 4mg/l. Bij transvaginale echoscopie werd een streepvormig cavum met een dubbele endometriumdikte van 5 mm gezien en ruim vocht in het cavum Douglasi. Vanwege de verdenking op een bloedende EUG onderging patiënte een laparoscopie. Hierbij werd 850 ml bloed en stolsels uit het abdomen verwijderd. De tubae Fallopii hadden een normaal aspect. Op het rechter ovarium zat een geruptureerde vochtblaas omgeven door een stolsel (figuur 2). Deze werd door middel van een ovariële wigresectie verwijderd. Het wondbed werd ge-coaguleerd. Het totaal bloedverlies bedroeg 1000 ml. Postoperatief daalde het serum-hCG, na twee maanden was dit niet meer te detecteren. Er werd geen histologisch onderzoek verricht.

Patiënte C is een 47-jarige gravida 5, para 4 met in de voorgeschiedenis vier maal een à terme partus. Patiënte was bekend met heterozygote alfa-thalassaemie en sikkelcelanemie waarvoor zij éénmaal daags 500 mg hydroxyureum gebruikte. Patiënte had een actieve zwangerschapswens. Zij was gezien op ons pre-conceptionele spreekuur waar zij gewezen was op de risico's van een zwangerschap bij haar voorgeschiedenis, medicatiegebruik en leeftijd. De laatste menstruatie was zes weken eerder. Zij presenteerde zich met sinds drie dagen vaginaal bloedverlies, sinds enkele uren progressief met stolsels. Daarbij had zij hevige pijn in de onderbuik. Wij zagen een hemodynamisch stabiele patiënte. Laboratoriumonderzoek toonde een serum-hCG van 3547U/l, een Hb van 4,8mMol/l, een leukocyten aantal van 12,9x10⁹/l en een CRP van 2 mg/l. Bij onderzoek van het abdomen was er diffuse drukpijn aanwezig over de gehele onderbuik. Trans-



Figuur 1a, b en c: beeld bij transvaginale echografie.
 1a: uterus in AVF (A) omgeven door vrij vocht (B) (patiënt A). 1b: adnexal mass (C) met doorsnede 46mm (patiënt A). 1c: vruchtzak (D) met mogelijk foetale delen (E) bij adnex (patiënt C).

vaginale echoscopie toonde een streepvormig cavum met een endometriumdikte van 7 mm; bij het linker adnex een vruchtzak met mogelijk ook foetale delen (figuur 1c) en een spoor vocht in het cavum Douglasi. Er werd besloten tot laparoscopisch ingrijpen. Hierbij werd ruim bloed in de buik aangetroffen. Op het linker ovarium zat een geruptureerde vochtblaas die werd afgegeven als ovariële EUG. Deze werd door middel van een wigsectie verwijderd waarna het wondbed werd gecoaguleerd. De uterus en tubae Fallopii oogden normaal. Histologisch onderzoek toonde hoofdzakelijk decidauweefsel omgeven door ovariumweefsel. Een maand postoperatief was het serum-hCG niet meer te detecteren.

Beschouwing

Incidentie en etiologie

De incidentie van de EUG is de afgelopen 60 jaar verviervoudigd. De mortaliteit is echter met 90% gedaald.⁷ Deze daling komt door vroege diagnostiek in de vorm van hCG-serumbepaling gecombineerd met transvaginale echoscopie. Hierdoor wordt de EUG opgespoord voordat deze ruptuureert.² De incidentiestijging wordt mogelijk verklaard door een toename van opstijgende Chlamydia Trachomatis infecties, pelvic inflammatory disease (PID), het intra-uteriene device (IUD) en andere risicofactoren als sterilisatie en DES-expositie.⁸⁻¹⁰ Ook de incidentie van de ovariële EUG stijgt. Een mogelijke verklaring hiervoor is de verbeterde diagnostiek waardoor ovariële EUG's die normaliter spontaan in regressie zouden zijn gegaan nu wel worden ontdekt¹¹.

Over specifieke risicofactoren voor de ovariële EUG bestaat discussie, voornamelijk over IUD-gebruik. Dit blijkt wel uit de zeer uiteenlopende prevalentie die in diverse studies naar voren komt. Hierbij loopt het IUD-gebruik bij vrouwen met een ovariële EUG uiteen van 16-90%.^{2,12-16} Ook buikoperaties in de voorgeschiedenis en geassisteerde voortplantingstechnieken worden beschreven als mogelijke risicofactoren.^{2,17} Over endometriose als mogelijke risicofactor bestaat eveneens nog discussie.^{16,18} Bovenstaande risicofactoren waren bij geen van onze drie patiënten aanwezig.

Er bestaan verschillende hypothesen over de etiologie van ovariële EUG's. Ten eerste de hypothese van intra-folliculaire fertilisatie ofwel primair ovariële EUG waarbij het ovum het follikel nooit verlaten heeft. Een tweede mogelijkheid is dat het bevruchte ovum secundair implanteert op het ovarium als gevolg van retrograde flow in de tubae Fallopii.¹⁸ Dit kan optreden na het doormaken van een buikoperatie of een PID.^{5,14,19} Klinisch is het etiologische verschil tussen een primaire en secundaire ovariële EUG niet relevant.

Diagnostiek

De diagnostiek van de EUG kent twee pijlers: bepaling van het serum-hCG en beeldvorming met transvaginale echoscopie. In de huidige richtlijn 'Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling' van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) staat het concept van de 'discriminatory hCG zone' centraal, dat ervan uitgaat dat boven een bepaalde serum-hCG-spiegel een intra-uteriene zwangerschap altijd echoscopisch zichtbaar moet zijn.^{20,21} Een serum-hCG-spiegel > 1500 U/l bij aanwezigheid van een ectopic mass en/of vrij vocht in de peritoneale holte zonder intra-uteriene graviditeit is vrijwel bewijzend voor een EUG. Bij ontbreken van een ectopic mass en/of vrij vocht wordt een serum-hCG van 2000 U/l aangehouden om de diagnose EUG te stellen.²⁰

Het echoscopische beeld bij een ovariële zwangerschap is lastig te duiden. Soms kan een ring-achtige, dikwandige echodense structuur in het ovarium worden gezien omgeven door irregulaire hypodense structuren. Differentiaal diagnostisch zou hierbij kunnen worden gedacht aan een corpus luteum bij een vroege intra-uteriene graviditeit of vroege miskraam.²² In een aantal gevallen wordt een vruchtzak waargenomen.⁵ Deze is meestal kleiner dan op grond van de zwangerschapsduur verwacht mag worden. Aanwezige foetale delen zoals bij patiënt C (figuur 1), soms met hartactie, zijn eerder beschreven.^{5,23}

Het vermoeden van een ovariële EUG wordt meestal pas definitief tijdens chirurgisch ingrijpen, waarbij laparoscopie de eerste keus is. Een bloedend ovarieel EUG kan imponeren als een hemorrhagische massa op het ovarium (figuur 2). Dit kan worden aangezien voor een bloedende corpusluteum- of ovariumcyste.²³ Ook het omgekeerde is echter mogelijk. Het is denkbaar dat ten onrechte de diagnose ovariële EUG wordt gesteld op grond van het macroscopische beeld. Ook bij onze patiënten was mogelijk geen sprake van een ovariële EUG, maar van een doorgemaakte (tubaire) miskraam met bloedende corpusluteumcyste.

De definitieve diagnose 'ovariële EUG' wordt formeel gesteld op basis van de vier criteria van Spiegelberg, opgesteld in 1878²⁴ (tabel 1). Eén van de criteria is histologische bevestiging van de macroscopische diagnose waarbij de wand van de vruchtzak duidelijk is ingegroeid in het omliggende ovariumweefsel. Bij patiënt A en C was dit niet het geval. Van patiënt B werd het verwijderde weefsel niet histologisch onderzocht. De vraag is hoe actueel de op chirurgisch-anatomische en histologische bevindingen gebaseerde criteria van Spiegelberg nog zijn, nu diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek en echografie beschikbaar is. Door verschillende onderzoekers^{25,26} is aanpassing van de criteria voorgesteld met daarbij aandacht voor de hedendaagse diagnostische mogelijkheden. Hieronder vallen laboratoriumonderzoek in de vorm van een serum-hCG, transvaginale echoscopie, het macroscopisch beeld bij laparoscopie en histolo-

gisch onderzoek (tabel 2). Deze criteria dienen nog te worden gevalideerd. Ook in de nieuwe criteria is histologische bevestiging van belang. Diagnostiek op basis van alleen echoscopie, serum-hCG waarden en het macroscopische beeld bij laparoscopie kan nog steeds leiden tot foutieve of onzekere diagnoses, zoals bij patiënt B. Dit kan leiden tot onnodige behandeling, waarbij ten onrechte ovariumweefsel wordt verwijderd.

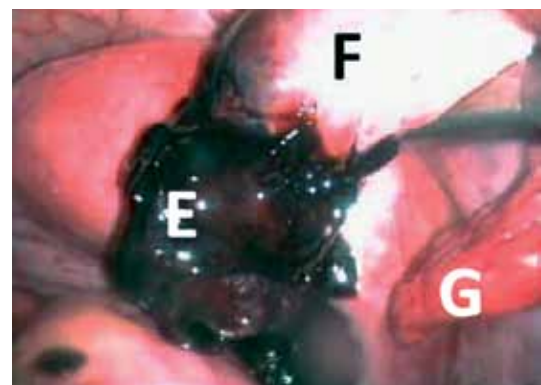
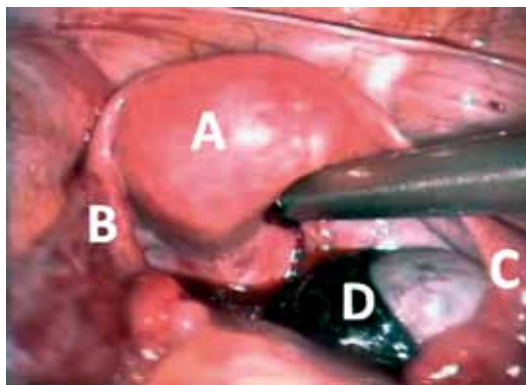
Therapie

Een belangrijk doel bij de behandeling van de ovariële EUG is behoud van zoveel mogelijk ovariumweefsel en daarmee ovariumfunctie en toekomstige fertiliteit.⁴ De wigresectie is de behandeling van eerste keus.¹⁴ Bij een kleine, niet bloedende ovariële EUG kan ook gekozen worden voor cystectomie waarbij het omliggende ovariumweefsel zoveel mogelijk behouden wordt.^{4,14} Indien sprake is van een grotere aantasting van het ovariumweefsel dient een ovariëctomie overwogen te worden.

In specifieke gevallen, waarbij het aangetroffen blaasje op het ovarium een corpus luteum kan zijn bij een nog zeer jonge zwangerschap, wordt suppletie van progesteron tot de definitieve diagnose aanbevolen.¹¹ Voor het stellen van deze definitieve diagnose is histologisch onderzoek noodzakelijk. Dit zou dan ook altijd moeten worden verricht wanneer op grond van het macroscopische beeld de diagnose niet zeker is.

Een alternatieve behandeling van ovariële EUG is methotrexaat (MTX).²⁷ In verschillende case reports wordt succesvolle behandeling beschreven²⁸⁻³⁰. In alle casus wordt medicamenteuze behandeling echter voorafgegaan door een diagnostische laparoscopie. Wellicht is het effectiever om gedurende deze procedure direct het EUG chirurgisch te verwijderen, hier is echter geen literatuur over bekend.

Hoewel bij geen van onze drie patiënten de diagnose ovariële EUG met zekerheid kon worden gesteld tijdens laparoscopie werd bij alle drie patiënten, gezien het actieve bloedverlies, toch gekozen voor het uitvoeren van een wigresectie.



Figuur 2: Beeld bij laparoscopie (patiënt B). Links: uterus (A) met linker (B) en rechter (C) tuba Falopii. Op rechter ovarium (D) hemorrhagische massa. Rechts: hemorrhagische massa (E) op rechter ovarium (F), los van rechter tuba (G)

Tabel 1 (Spiegelberg, O. *Zur Kasuistik der Ovarialschwangerschaft. Arch Gynaekol 1878;13:73*)

Criteria van Spiegelberg (1878)	
1	Tuba Falopii aangedane zijde is intact en los van het ovarium
2	Vruchtzak bevindt zich op plaats waar ovarium zich normaal gesproken bevindt
3	Ovarium met vruchtzak is verbonden met de uterus via het ligamentum ovarii proprium
4	De wand van de vruchtzak is vergroeid met/ingegroeid in ovariumweefsel

Tabel 2

Aangepaste diagnostische criteria voor het ovariële EUG	
1	Laboratoriumonderzoek: serum-hCG > 1500U/L
2	Transvaginale echoscopie: geen zichtbare intra-uteriene graviditeit
3a	Laparoscopie: ovariële massa, met macroscopisch verdenking op (gerupteerde) vruchtzak
3b	Laparoscopie: anatomisch normale tubae, los van het ovarium
3c	Laparoscopie: ovarium met vruchtzak verbonden met uterus via lig. ovarii proprium
4	Histologie: wand vruchtzak vergroeid met/ingegroeid in ovariumweefsel
5	Follow-up: dalend serum-hCG na chirurgische of medicamenteuze behandeling

Conclusie

De ovariële EUG is zeldzaam en in diagnostiek moeilijk te onderscheiden van de tubaire EUG. Vaak wordt de locatie pas ontdekt tijdens chirurgische interventie, waarbij ook het lastige onderscheid met een bloedende corpus luteum- of ovariumcyste een diagnostische valkuil oplevert, wat kan leiden tot onnodige resectie van ovariumweefsel of het corpus luteum. Histologische bevestiging van de diagnose is daarom belangrijk.

Literatuur

- Centraal Bureau voor de Statistiek. *Bevolkingsontwikkeling; levendgeborenen, overledenen en migratie per regio*. Den Haag: CBS, 2011
- Seinera, P., A. di Gregorio, R. Arisio et al. *Ovarian pregnancy and operative laparoscopy: report of eight cases*. Hum Reprod 1997;12:608-10.
- Bouyer, J., J. Coste, H. Fernandez et al. *Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases*. Hum Repr. 2002;17:3224-30.
- Odejinmi, F., M.I. Rizzuto, R. Macrae et al. *Diagnosis and laparoscopic management of 12 consecutive cases of ovarian pregnancy and review of literature*. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16:354-59.
- Choi, H.J., K.S. Im, H.J. Jung et al. *Clinical analysis of ovarian pregnancy: a report of 49 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158:87-89.
- Paul, M., E. Schaff & M. Nichols *The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice*. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S34.
- Condous, G., D. Timmerman, S. Goldstein et al. *Pregnancies of unknown location: consensus statement*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:121-22.
- Ankum, W.M., B.W. Mol, F. van der Veen et al. *Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Fertil Steril 1996; 65:1093.
- Mol, B.W., W.M. Ankum, P.M. Bossuyt et al. *Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Contraception 1995; 52:337.
- Xiong, X., P. Buekens & E. Wollast *IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies*. Contraception 1995; 52:23.
- Gaudoin, M.R., K.L. Coulter, A.M. Robins et al. *Is the incidence of ovarian ectopic pregnancy increasing?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;70:141-43.
- Lehfeldt, H., C. Tietze & F. Gorstein *Ovarian pregnancy and the intrauterine device*. Am J Obstet Gynecol 1970;108:1005-09.
- Hallatt, J.G. *Primary ovarian pregnancy: a report of twenty-five cases*. Am J Obstet Gynecol 1982;143:55-60.
- Grimes, H.G., R.A. Nosal & J.C. Gallagher *Ovarian pregnancy: a series of 24 cases*. Obstet Gynecol 1983;61:174-80.
- Raziel, A., A. Golan, M. Pansky et al. *Ovarian pregnancy: a report of twenty cases in one institution*. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1182-85.
- Sandvei, R., E. Sandstad, J.A. Steier et al. *Ovarian pregnancy associated with the intra-uterine contraceptive device. A survey of two decades*. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:137-41.

17. Molinaro, A., K.T. Barnhart *Ectopic pregnancies in unusual locations*. Semin Reprod Med 2007;25:123-30
18. Tan, K.K., O.H. Yeo *Primary ovarian pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1968;100:240-49.
19. De Seta, F., E. Baraggino, C. Strazzanti et al. *Ovarian pregnancy: a case report*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:661-662.
20. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn 'Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling'*. Utrecht: NVOG, 2001
21. Kadar, N., G. DeVore & R. Romero *Discriminatory HCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol., 1981;58:156-61.
22. Stein, M.W., Z.J. Ricci, L. Novak et al. *Sonographic comparison of the tubal ring of ectopic pregnancy with the corpus luteum*. J Ultrasound Med 2004;23:57-62.
23. Usifo, F., S. Thamban, I.O. Opemuyi et al. *Ovarian ectopic pregnancy*. J Obstet Gynaecol 2005;25:526-28.
24. Spiegelberg, O. *Zur kasuistik der ovarialschwangerschaft*. Arch Gyneakol 1878;13:73.
25. Sergent, F., F. Mauger-Tinlot, A. Gravier et al. *Ovarian pregnancies: reevaluation of diagnostic criteria*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:741-46.
26. Bontis, J., G. Grimbizis, B.C. Tarlatzis et al. *Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems*. Hum Reprod 1997;12:376-78.
27. Chelmow, D., E. Gates & A.S. Penzias *Laparoscopic diagnosis and methotrexate treatment of an ovarian pregnancy: a case report*. Fertil Steril 1994;62:879-81.
28. Habbu, J., M.D. Read *Ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate*. J Obstet Gynaecol 2006;26:587-88.
29. Mittal, S., V. Dadhwal & P. Baurasi *Successful medical management of ovarian pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet 2003;80:309-10
30. Juan, Y.C., P.H. Wang PH, C.H. Chen et al. *Successful treatment of ovarian pregnancy with laparoscopy-assisted local injection of etoposide*. Fertil Steril 2008;90:1200.e1-2.

Samenvatting

De extra-uteriene graviditeit (EUG) gaat gepaard met relatief hoge eerstetrimestermorbiditeit en zelfs mortaliteit. 3% van de EUG's is gelokaliseerd op het ovarium. Herkenning van een ovariële EUG kan moeilijk zijn. De diagnose 'ovariële EUG' wordt vaak pas gesteld tijdens chirurgische interventie. Daarbij kan echter onduidelijk zijn of het daadwerkelijk om een EUG gaat. In het bijzonder een bloedende ovariële EUG is macroscopisch lastig te onderscheiden van een bloedend corpus luteum- of ovariumcyste. Het is daarom mogelijk dat onjuist de diagnose ovariële EUG wordt gesteld. Dit leidt tot een onnodige behandeling. In dit artikel beschrijven wij de diagnostiek en behandeling van drie patiënten bij wie tijdens laparoscopie een verdenking op een ovariële EUG ontstond. Bij geen van deze drie patiënten kon achteraf met zekerheid worden vastgesteld of het inderdaad een ovariële EUG betrof.

Trefwoorden

Extra-uteriene graviditeit, ovarium, diagnostiek, histologie

Summary

Ectopic pregnancies (EP) are related to relatively high first trimester morbidity and even mortality. Three percent of EP are localised on the ovary. The diagnosis of ovarian EP is complicated because in most cases it is discovered only during surgical intervention. Unfortunately, under certain circumstances the diagnosis of an ovarian EP can be difficult to

make. This is especially true in case of a bleeding ovarian EP when it is difficult to distinguish ovarian EP from a bleeding corpus luteum or bleeding ovarian cyst. This could lead to misdiagnosis with unnecessary treatment.

This article describes the diagnosis and treatment of three patients who underwent laparoscopy in due a suspicion of an ovarian EP. In retrospect, in none of these patients it could be determined whether or not an ovarian EP had been present.

Keywords

Ectopic pregnancy, ovary, diagnosis, histology

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen.

Auteurs

drs. Marianne A.C. Verschoor *ANIOS obstetrie en gynaecologie, Amphia ziekenhuis, Breda, thans arts-onderzoeker obstetrie & gynaecologie, AMC, Amsterdam*

dr. Sarah Schalekamp-Timmermans *AIOS obstetrie en gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. Henk J. Vonsée *gynaecoloog, Amphia ziekenhuis, Breda*

Correspondentie

drs M.A.C. Verschoor, AMC H4-250
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam
t 020-5663757
e m.a.verschoor@amc.uva.nl

Kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling nekpluimmeting: we meten met twee maten

dr. ir. A.M. Stolwijk *directeur Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)*
 dr. A.N.J.A. de Groot *gynaecoloog n.p., deskundige prenatale screening SPN*

De combinatie-test is in Nederland de methode om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. De nekpluim (NT)-meting is een belangrijk onderdeel van deze test. Landelijk zijn kwaliteitscriteria gesteld aan de NT-metingen per echoscopist. Bij de combinatie-test worden kansen berekend via twee methoden, LC Elipse en FMF/Astraia, ieder met een eigen referentiecurve voor de NT. Een manier om te toetsen of een echoscopist goede NT-metingen maakt, is door de metingen te vergelijken met de NT-referentiecurve. Hierbij worden MoM (multiple of the median)-waarden berekend. Het gebruik van een bepaalde referentiecurve beïnvloedt de MoM-waarden sterk en bepaalt daarmee mede of de echoscopist voldoet aan de kwaliteitscriteria.

Inleiding

Het doel van dit artikel is te reflecteren op de huidige wijze van kwaliteitsbeoordeling van de NT-metingen via de MoM (multiple of the median)-waarde. In dit artikel lichten we allereerst toe hoe de combinatie-test opgebouwd is, op welke wijze de kwaliteitsbeoordeling plaatsvindt en welke referentiecurven daarbij gebruikt worden. Vervolgens illustreren we de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling aan de hand van NT-metingen in de regio Nijmegen.

Combinatie-test: twee methoden

De combinatie-test is in Nederland sinds 2007 in gebruik om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. De combinatie-test is een kansbepaling bij een zwangerschapsduur van 9-14 weken op basis van de nekpluim

Referentiecurven NT per kansbepalingsmethode

Voor de kwantitatieve beoordeling van de NT-metingen van de echoscopisten in de SPN-regio zijn onderstaande referentiecurven gebruikt. Zowel de NT als de CRL (kop-stuit-lengte) zijn uitgedrukt in mm.

LC Elipse: $NT = - (0,000456 \times CRL^2) + (0,077012 \times CRL) - 1,455088$

FMF/Astraia: $NT = 10^{(-0,8951 + 0,02940 \times CRL - 0,0001812 \times CRL \times CRL)}$

LC Elipse

In de jaren voor 2012 is in LC Elipse als curve gebruikt: $NT = - (0,000456 \times CRL^2) + (0,077012 \times CRL) - 1,455088$

Volgens Koster et al.⁴ is deze curve een statistische benadering van de curve uit de publicatie van Spencer et al.⁵ Spencer et al. beschrijven zelf geen curve, maar melden gebruik te maken van een referentiecurve van Snijders et al. in Lancet 1998;18:519-21. Deze verwijzing is dubieus: het verwijst namelijk deels naar de publicatie van Snijders et al. in Lancet 1998;352:343-6 en deels naar de publicatie van Nicolaides et al. in Prenatal Diagn 1998;18:519-21. In de publicatie van Snijders et al.⁶ wordt geen curve gemeld. Nicolaides et al.⁷ gebruikt de populatie zoals beschreven is in Snijders et al.⁶ en melden wel een referentiecurve, namelijk:

$\log_{10}NT = -0,3599 + 0,0127 \times CRL - 0,000058 \times CRL^2$

Uit navraag bij P. Schielen en W. Koster, geven zij aan dat Schielen de eerstgenoemde formule heeft afgeleid uit de figuur die Spencer et al. hebben gepubliceerd. Ofschoon Spencer et al. voor deze curve verwijzen naar Snijders et al. zoals hierboven beschreven, viel het Schielen op dat de curve anders loopt dan die op basis van de formule van Nicolaides et al. te maken is. Omdat Spencer hierover geen mededelingen deed en omdat de FMF geen formule wilde geven, heeft Schielen een formule gemaakt passend bij de figuur van Spencer et al. (persoonlijke mededeling per e-mail d.d. 7-11-2012).

FMF/Astraia

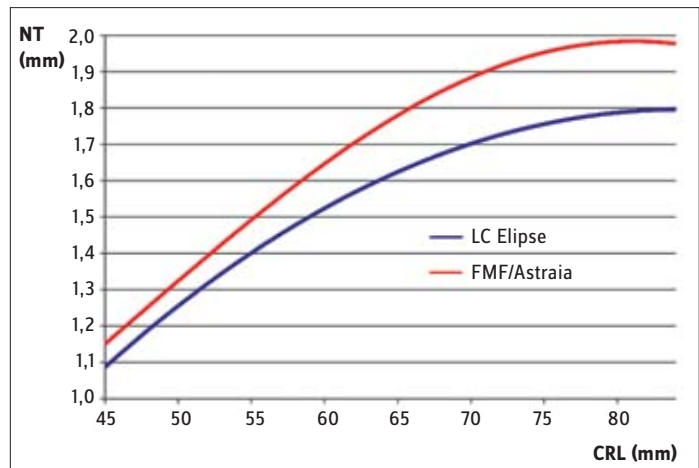
Bij de FMF/Astraia wordt de formule gebruikt zoals gepubliceerd is door Wright et al.⁸ (persoonlijke mededeling Snijders per e-mail d.d. 15-11-2012). In deze publicatie van Wright et al. is aangetoond dat de NT in chromosomaal normale en abnormale foetussen een gemengd model volgen van een zwangerschapsduur - oftewel een CRL-afhankelijke en een CRL-onafhankelijke verdeling. Bij 95% van de normale foetussen paste het CRL-afhankelijke model, terwijl dat slechts bij 5% van de foetussen met trisomie 21 aansloot. Het CRL-afhankelijke model heeft als formule:

$NT = 10^{(-0,8951 + 0,02940 \times CRL - 0,0001812 \times CRL \times CRL)}$

(nuchal translucency oftewel NT)-meting bij de foetus, het vrije β hCG en het PAPP-A in het maternaal bloed en de leeftijd van de moeder. In Nederland worden de kansen berekend via LC Elipse of via de module van de Fetal Medicine Foundation (FMF). Als de screeningslaboratoria de kans bepalen, gebruiken zij LC Elipse als kansbepalingsmethode. Als de echocentra de kans bepalen, dan gebruiken zij de FMF-module. De FMF-module is meestal ingebouwd in hun cliëntregistratiesysteem Astraia. De werkwijze van het echocentrum bepaalt de keuze voor een van deze twee kansbepalingsmethoden. Echocentra die de kans laten berekenen door het screeningslaboratorium kunnen de NT meten en het bloed afnemen tijdens een bezoek aan het echocentrum. De zwangere krijgt dan enkele dagen later de uitslag van de combinatietest. Echocentra die direct na de NT-meting de kans willen meedelen aan de zwangere, berekenen zelf de kans met FMF/Astraia. Het bloed moet dan enkele dagen eerder zijn afgenomen en geanalyseerd. De kansbepalingsmethoden verschillen in algoritme voor de kansbepaling¹ en in referentiecurve voor de NT-meting.²

Kwaliteitsbeoordeling NT-metingen

Voor een goede kansbepaling is het belangrijk dat de NT goed gemeten wordt. In Nederland zijn daarom eisen gesteld aan de echoscopisten die de NT verrichten en aan de echocentra waarin zij werken. De echoscopisten moeten een kwaliteitsovereenkomst hebben met een regionaal centrum voor prenatale screening voordat zij NT's mogen verrichten; de echocentra moeten een samenwerkingsovereenkomst hebben. Om dergelijke overeenkomsten te krijgen en te behouden moet voldaan worden aan landelijke eisen, zoals gesteld aan de opleiding en de echoapparatuur. In 2012 is een richtinggevend document uitgebracht voor de kwaliteitsbeoordeling van de NT-meting.² De kwaliteitsbeoordeling die hierin beschreven is, gaat enerzijds in op de beoordeling van de NT-beelden, anderzijds op de beoordeling van het aantal NT-metingen per jaar door de NT-echoscopist en een beoordeling van de MoM (multiple of the median)-waarden van deze metingen. De MoM-waarde is de verhouding



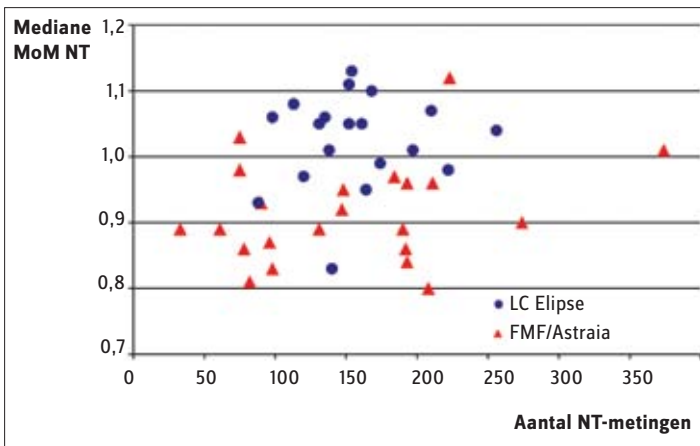
Figuur 1: NT-referentiecurven LC Elipse en FMF/Astraia: verwachte NT-waarden bij kop-stuittlengte van de foetus van 45 mm (11+1 weken) tot 84 mm (13+6 weken)

tussen de gemeten NT-waarde en de referentiewaarde bij de betreffende CRL. Voor optimaal functioneren van het kansbepalingsalgoritme, oftewel voor de beste voorspelling van de kans op trisomieën, zouden de NT-metingen van de echoscopist moeten passen bij de referentiecurve. Dat wil zeggen dat de ideale mediane MoM-waarde van de NT-metingen 1,0 is. Als criteria aan de NT-metingen van de echoscopist zijn daarom gesteld dat de MoM NT-waarde tussen 0,9 en 1,1 moet liggen en het percentage boven de mediaan tussen de 40% en de 60% ten opzichte van de referentiecurve. De kansbepalingsmethode die de echoscopist gebruikt, bepaalt welke referentiecurve gebruikt moet worden bij de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling. De FMF-module en LC Elipse gebruiken verschillende NT-referentiecurven. Deze twee NT-referentiecurven zijn in figuur 1 weergegeven bij een CRL tussen 45 en 84 mm, oftewel bij een zwangerschapsduur van 11+1 en 13+6 weken. Deze begrenzing in CRL is gebruikt, omdat dat de grenzen zijn waarbinnen de NT gemeten mag worden.³ Voor meer informatie over deze referentiecurven: zie kader op bladzijde 338.

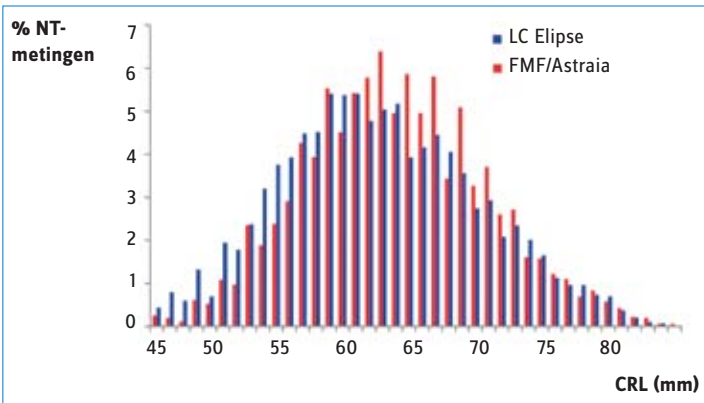
Tabel 1: Aantal en percentage echoscopisten in SPN-regio naar hun mediane MoM NT. Uitgesplitst is of de echoscopist de kans berekend via FMF/Astraia of via LC Elipse.

Mediane MoM NT	Echoscopisten, ongeacht aantal NT-metingen (n=39*)				Echoscopisten met > 100 NT-metingen (n=30*)			
	FMF/Astraia		LC Elipse		FMF/Astraia		LC Elipse	
0,80 - <0,85	4	18%	1	5%	1	7%	1	6%
0,85 - <0,90	7	32%	0	0%	3	21%	0	0%
0,90 - 1,10	10	45%	16	84%	9	64%	15	83%
>1,10 - 1,15	1	5%	2	11%	1	7%	2	11%
Totaal	22	100%	19	100%	14	100%	18	100%

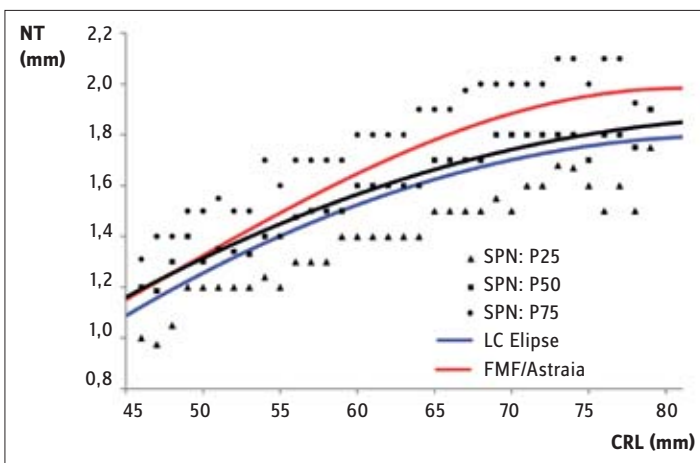
* Twee echoscopisten werken zowel met LC Elipse als met FMF/Astraia.



Figuur 2: Mediane MoM NT van elke echoscopist, weergegeven naar het verrichtte aantal NT-metingen in 2011. Uitgesplitst is of de echoscopist de kans berekent via FMF/Astraia of via LC Elipse.



Figuur 3: De verdeling van de NT-metingen naar zwangerschapstermijn (CRL) voor echoscopisten die voor de kansberekening LC-Elipse, resp. FMF/Astraia gebruiken



Figuur 4: NT-referentiecuren van LC Elipse en FMF/Astraia en de verdeling van de NT-metingen in SPN-regio bij 5.510 eenlingen in 2011 per CRL. De 25e percentiel (P25), de mediaan (P50) en de 75e percentiel (P75) van de SPN-populatie is weergegeven. De zwarte lijn geeft de mediane NT in de SPN-populatie weer.

Kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling NT-metingen in de SPN-regio

De Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN) heeft een kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling uitgevoerd bij de 6.462 NT-metingen die 49 NT-echoscopisten maakten in de SPN-regio in 2011. Tien van de 49 echoscopisten verrichtten relatief weinig NT-metingen in 2011. Bij de overige 39 NT-echoscopisten varieerde het aantal NT-metingen in 2011 tussen 33 en 449 NT-metingen. Dertig (77%) van deze 39 echoscopisten verrichtten meer dan 100 NT's in 2011.

In figuur 2 is het aantal NT-metingen van de 39 echoscopisten uitgezet tegen de mediane MoM NT. De MoM-waarde is berekend door de NT-metingen te vergelijken met de NT-referentiecure die in 2011 door de betreffende echoscopist gebruikt werd bij de kansbepaling. In de SPN-regio worden voor de combinatie-test zowel de FMF-module als LC Elipse gebruikt. Daarom zijn twee NT-referentiecuren gebruikt bij de kwantitatieve beoordeling van de NT-metingen van de echoscopisten werkzaam in deze regio, Het gebruik van een bepaalde referentiecure beïnvloedt de mediane MoM NT aanzienlijk (tabel 1). Relatief veel echoscopisten die via FMF/Astraia de kans bepalen, hebben een tamelijk lage mediane MoM NT. Deze trend blijft bestaan als alleen gekeken wordt naar de metingen van echoscopisten die tenminste 100 NT-metingen maken.

De NT-referentiecure van FMF/Astraia ligt hoger dan die van LC Elipse, vooral bij grote CRL (figuur 1). FMF/Astraia-gebruikers meten de NT na de serumbepaling en daardoor relatief vaak bij een grote CRL; 40% van hun metingen was gedaan bij een CRL van 65 mm of meer, oftewel bij een zwangerschapsduur van 12+5 weken (figuur 3). Daardoor is dit verschil tussen de referentiecuren extra relevant. Indien de MoM NT-waarden van echoscopisten die FMF/Astraia gebruiken berekend zouden worden via de referentiecure van LC Elipse, dan zouden hun MoM NT-waarden gemiddeld 0,09 hoger zijn.

Om na te gaan of de NT-referentiecuren passen bij de metingen in de SPN-regio, is een selectie gemaakt van metingen die verricht zijn door echoscopisten, bij wie de kwaliteit van hun NT-beelden bij de eerste beoordeling voldoende was. Dit was het geval bij 36 echoscopisten. Zij hebben in 2011 in de SPN-regio 5.110 NT-metingen verricht bij eenlingen. Per CRL is de 25e percentiel (P25), de mediaan (P50) en de 75e percentiel (P75) berekend, mits er tenminste 20 NT-metingen per CRL waren. Alleen bij een CRL van 45 mm en van 80 mm of groter waren er onvoldoende metingen. In figuur 4 is de verdeling weergegeven van deze NT-metingen naar CRL. De referentiecure van LC Elipse past het beste bij de metingen in de SPN-regio, maar geeft een onderschatting van de NT van circa 0,05 mm.

Discussie en conclusie

Referentiecurven bepalen sterk of een echoscopist voldoet aan het landelijke criterium om een mediane MoM NT te hebben tussen 0,9 en 1,1. Als de mediane MoM van een echoscopist afwijkt, krijgt ze het advies om groter, dan wel kleiner te gaan meten. Echoscopisten gaan daardoor naar de referentiecurve toe meten. Zolang het niet bekend is welke referentiecurve bij de Nederlandse populatie past, is dit een onlogisch advies. Dit komt duidelijk naar voren bij echoscopisten die in verschillende echocentra werken. Zij zouden dan in het echocentrum dat de kans met FMF/Astraia berekent de NT groter moeten meten dan in het echocentrum dat de kans berekent met LC Elipse.

Het landelijke criterium dat 40-60% van de NT-metingen boven de mediaan van de referentiecurve moet liggen is dubieus zolang er geen goede Nederlandse referentiecurve is. De referentiecurve van FMF/Astraia past niet bij de SPN-populatie; die van LC Elipse past beter, maar ligt enigszins te laag.

Adviezen die aan echoscopisten gegeven worden op basis van de huidige benadering bij de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling, kunnen strijdig zijn met de eisen aan het maken van een NT-meting³. Pas als er in Nederland bij de combinatietest één goede referentiecurve voor de NT gebruikt wordt, kan een kwaliteitsoordeel over de NT-metingen van een echoscopist geveld worden op basis van de MoM NT-waarden.

Literatuur

1. Koster M.P.H., K.M. Heetkamp, E. de Miranda, P.C.J.I. Schielen. Comparison of risk calculation approaches in a screening programme for Down syndrome. *J. Perinat. Med.* 2012;40:259-263.
2. Kwaliteitsbeoordeling Foetale Neklploometing (NT). Richtinggevend document. Bilthoven: Centrum voor Bevolkingsonderzoek, 2012. www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/Down/Kwaliteitsbeoordeling_Foetale_Neklploometing_NT.
3. NVOG. Neklploometing (Nuchal Translucency, NT-meting). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 7 maart 2012.
4. Koster M.P.H., E.J. Wortelboer, M.A.J. Engels, et al. Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:136-141.
5. Spencer K., S. Cicero, A. Atzei, C. Otigbah, K.H. Nicolaides. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005;25:927-929.
6. Snijders R.J.M., P. Noble, N. Sebire, A. Souka, K.H. Nicolaides, for the Fetal Medicine Foundation First Trimester. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-346.
7. Nicololaides K.H., R.J.M. Snijders, H.S. Chuckle. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat. Diagn.* 1998;18:519-521 (letter).
8. Wright D., K.O. Kagan, F.S. Molina, A. Gazzoni, K.H. Nicolaides. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:376-383.

Samenvatting

Achtergrond: De combinatietest is in Nederland de methode om te screenen op trisomie 21, 13 en 18. Belangrijk onderdeel van de combinatietest is de nekplou (NT)-meting. Landelijk zijn criteria zijn gesteld aan de NT-metingen per echoscopist. Het doel van dit artikel is te reflecteren op de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling van de NT-metingen via de MoM (multiple of the median).

Resultaten: In de regio van de Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN) zijn twee kansbepalingsmethoden in gebruik, LC Elipse en FMF/Astraia, ieder met een eigen referentiecurve. Het gebruik van een bepaalde referentiecurve blijkt de MoM-waarde sterk te beïnvloeden.

De referentiecurve van FMF/Astraia past niet bij de verdeling van de NT-metingen in de SPN-regio; die van LC Elipse past beter maar ligt enigszins te laag.

Conclusie: Het advies dat een NT-echoscopist krijgt vanwege de kwantitatieve kwaliteitsbeoordeling kan in strijd zijn met theoretische criteria voor een goede NT-meting. De criteria voor de MoM NT kunnen bij de kwaliteitsbeoordeling nu nog niet strikt toegepast worden.

Trefwoorden

Neklploometing, NT, combinatietest, downsyndroom, kwaliteitsbeoordeling NT

Summary

Background: In the Netherlands, the first trimester combined screening test is used to screen for trisomy 21, 13 and 18. A nuchal translucency (NT) measurement is an important part of this test. National quality criteria have been developed for the NT measurements of a sonographer. The aim of this article is to reflect on the quantitative quality criteria for the NT measurements using the MoM (multiple of the median).

Results: Two methods for risk estimation are used in the region of the "Prenatal Screening foundation Nijmegen region": the method of LC

Elipse and the one of FMF/Astraia. Each method uses a reference curve for the NT. These curves influence the MoM values strongly.

The reference curve of FMF/Astraia does not fit well to the NT measurements in the SPN population. The one of LC Elipse fits better, but is somewhat too low.

Conclusion: The advice a sonographer gets because of the quantitative quality control of NT measurements, can be in conflict with the theoretical criteria for good NT measurement. At this moment, the criteria using the MoM NT cannot be handled strictly for quality control of the NT measurements of sonographers.

Keywords

Nuchal translucency, NT, first trimester screening, downsyndrome, quality measurement NT

Correspondentie

dr. ir. Annette M. Stolwijk, directeur Stichting Prenatale screening regio Nijmegen (SPN)
UMC St Radboud, interne post 57 SPN
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
e a.stolwijk@medzaken.umcn.nl

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of financiële bijdragen.

Als je wilt leren, geef dan les (*Cicero*)

Mieke Kerkhof

En jij, hoe is het met jou?' vroeg men mij destijds in de pauze van een congres. 'Nog steeds aan het achterhoofdjes vangen in Den Bosch?' Vol trots kon ik deze vraag altijd bevestigend beantwoorden, maar ik realiseerde me dat ik tot de laatste der Mohikanen behoorde. Tijdens ontbijten hoorde ik over klinisch verloskundigen rond de klok en handige opleidingsassistenten. Het gras bij de burens is altijd groener, tenslotte. In de tussentijd zwoegde ik door in het Carolus Ziekenhuis, voor ieder toucher het bed uit, drie etmalen aaneen. En maar beweren hoe fijn het is, dat kleine ziekenhuis met zijn korte overleglijnen en zijn goede continuïteit.

Nu, na de fusie van de Bossche ziekenhuizen, zit ik op een prachtplek. Dertien maten omringen mij. Rond-de-klok-verloskundigen, arts-assistenten wel in opleiding of niet in opleiding, co-assistenten... onderwijsbegerend lopen ze in mijn kielzog. Zij vangen nu de achterhoofdjes en ik superviseer.

Onderwijs geven, ik heb nooit geweten hoe leuk dat kan zijn. Tijdens de 'teach the teachers'-bijeekomsten in het Jeroen Bosch Ziekenhuis werd ik zelf onderwezen over Canmeds en competenties. De voorbeeldfunctie die je als opleider vervult, was blijkbaar veel groter dan ik me tevoren realiseerde.

'Vanaf nu doe je alles fout, tenzij ik zeg dat het goed is' zei een opleider chirurgie in Rotterdam bij aanvang van de opleiding. 'Je hebt haar vermoord' zei een stafid tijdens een ochtendrapport, toen een vermijdbare maternale sterfte werd besproken. Gelukkig was dat dertig jaar geleden. Zo'n collega zou nu vanwege de bejegening een tik op de vingers krijgen, geregeld vanuit de academie. Dat zijn immers geen manieren en het inspireert niet. Ze dienen hooguit als negatieve rolpatronen.

'Onze' Gemma Kenter, hoogleraar gynaecologische oncologie, heeft ooit eens tijdens de Cobra-dagen inzichtelijk gemaakt dat kritiekloos de handelingen van de opleider kopiëren geen hout snijdt. Gemma liet een dia zien met een mooie rollade erop. Ze vertelde dat haar moeder bij haar kwam eten met kerst. Alvorens zij de rollade ging braden, sneed Gemma de kontjes van de rollade. Haar moeder keek met verbazing toe en vroeg 'kind, waarom snijd je die lekkere eindjes er nou van af?' Gemma antwoordde verongelikt: 'moeder, dat heb ik toch van u geleerd!' Waarop haar moeder constateerde: 'Dat kan wel zijn, kind, maar ik had een klein rond braadpannetje en dat is heel wat anders dan die prachtige braadslee van jou'.

Mede dankzij de voortvarendheid van het consortium obs-gyn krijgen we hedentendage veel bewijs geleverd over de zin en onzin van ons medisch handelen. Alles wordt keurig geïmplementeerd in de NVOG-richtlijnen, die vervolgens hun weg vinden in het hospitaal. In een nummer van Medisch Contact las ik de one-liner: 'Richtlijnen genezen niet'. Ik vind dat wat kort door de bocht, immers, het zijn prima handvaten en ze zijn zeker ook zeer waardevol om het onderwijs op te baseren. Verder leer ik mijn kielzogpopulatie over de noodzaak 'maatwerk' te leveren. Luister serieus naar de patiënt die graag een beetje 'meedokteren' wil. Elimineer tegelijkertijd collega Google.

Laatst las ik boven een overlijdensadvertentie van een docent Nederlands: 'de leraar is dood, maar zijn lessen duren voort'. Laat dat het streven zijn: dat onze lessen voortduren. De lessen die zowel evidence based, maar toch ook authority based zijn.

'Mag ik u eens vragen waarom een vrouw die haar kind verloren heeft een *mater nul* wordt genoemd,' vroeg mij een co-assistent, 'ze is toch ook moeder, van een kind dat niet meer leeft?' Ik stond met mijn mond vol tanden.

Menstrueren in de Middeleeuwen

Prof. dr. M.P.M. Burger *gynaecoloog Kliniek voor Obstetrie en Gynaecologie, AMC Amsterdam*

In de Klassieke Oudheid komen vrouwvijandige teksten over de menstruatie uit de kringen van leken en religieuzen. De Grieks-Romeinse literatuur heeft tot enkele honderden jaren na de Middeleeuwen invloed op De Westerse cultuur. In dit artikel wordt onderzocht hoe die invloed vorm krijgt.

De vroege Middeleeuwen

Tot de twaalfde eeuw rust de gynaecologische literatuur op twee oude medische tradities: die van Hippocrates en van Soranus. De Griekse teksten van beide namen worden vertaald in het Latijn, soms vereenvoudigd en op inhoud aangepast om tegemoet te komen aan de lezersgroep. Zo is het werk van Soranus door Muscio (waarschijnlijk zesde eeuw) omgewerkt naar een vraag-en-antwoordverhandeling voor praktische toepassing. De vertalingen en bewerkingen worden gemaakt aan vorstenhoven en in kloosters. Niet alleen de serieuze literatuur wordt vertaald en samengevat. Ook de encyclopedische traditie, bekend om zijn mix van wetenschappelijk gegevens en volkswijsheden, gaat voort. Isidorus (560-636), de bisschop van Sevilla, is een invloedrijke encyclopedist. In zijn *Etymologiae* geeft hij het gedachtengoed van Plinius door: "... *On contact with this gore (geronnen bloed MPMB), crops do not germinate, wine goes sour, grasses die, trees lose their fruit, iron is corrupted by rust, copper is blackened. Should dogs eat any of it, they go mad. ...*"¹

De late Middeleeuwen

De Trotula

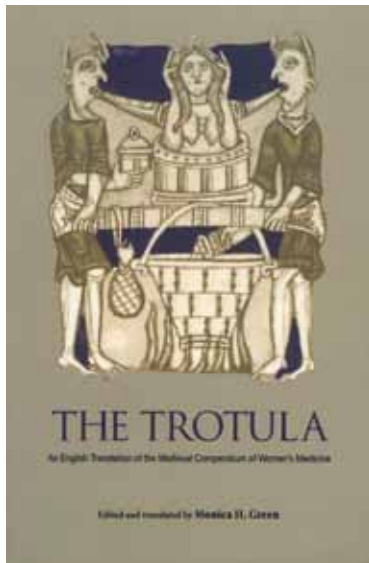
Met de overname vanaf de zevende eeuw van de Grieks-Romeinse gebieden door de Arabieren, wordt ook de Grieks-Romeinse kennis overgenomen. Veel teksten worden vertaald in het Arabisch en kennis uit de verschillende (Grieks-Romeinse en Arabische) bronnen wordt tot een nieuwe synthese gebracht. De ziekteleer en het therapeutische handboek van Soranus worden ingepast in de leer van Hippocrates en Galenus. Dat betekent dat ziekten worden verklaard door een gestoorde balans van de elementen (heet, koud, nat, droog) en de sappen (slijm, bloed, gele

gal, zwarte gal). Deze categorisering wordt door de Arabieren streng doorgevoerd.²

Ongeveer duizend jaar geleden is Salerno een handelsstad aan de Westkust van Italië onder Napels. Kenmerkend voor de stad zijn niet alleen de handelsbetrekkingen met de moslims van Noord-Afrika, maar ook de bloeiende medische school. In de periode 1058-1085 is Alfanus de aartsbisschop van Salerno; hij is bovendien een praktizerend medicus. Omstreeks 1070 ontmoet hij een Arabische immigrant, Constantijn de Afrikaan, een bereid man en goed onderlegd in de geneeskunde. Op voorspraak van Alfanus reist Constantijn naar het Benedictijner klooster van Monte Cassino. Daar wordt hij monnik en besteedt de rest van zijn leven aan de vertaling van Arabische teksten in het Latijn. Zijn vertalingen worden in de daarop volgende decennia verweven met oude Latijnse teksten en meer moderne teksten over praktische geneeskunde. Zo ontstaat aan het einde van de twaalfde eeuw de Trotula, de bekendste handleiding voor vrouwengeneeskunde in het West-Europa van de twaalfde tot de vijftiende eeuw. Aan de kennis over de Trotula en de kontekst waarin deze is ontstaan is in belangrijke mate bijgedragen door Monica Green.²

De Trotula is een compilatie van drie geschriften: over de aandoeningen van vrouwen, over de behandeling van vrouwen en over de verfraaiing van vrouwen. De naam 'Trotula' verwijst naar de naam van een vrouwelijke genezeres waarover verder geen wetenswaardigheden bekend zijn. Haar betekenis voor het ontstaan van de teksten is onduidelijk. In de late Middeleeuwen zijn zogenaamde volkstalige (vernaculaire) vertalingen gemaakt, ook in het Middelnederlands. Jammer genoeg is er geen Middelnederlandse vertaling van het volledige Trotula compendium^{3,4}

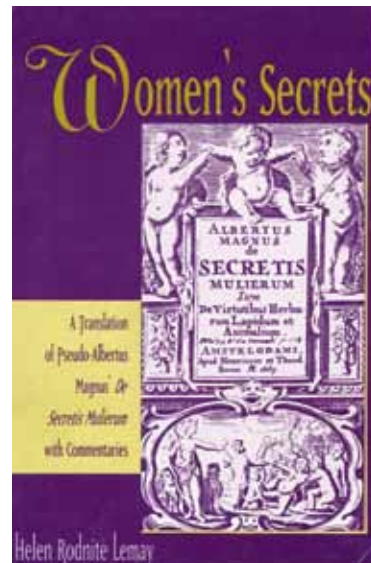
Het boek over de aandoeningen van vrouwen begint met een karakterisering van mannen en vrouwen. Mannen zijn warm en droog, vrouwen koud en vochtig. In lijn hiermee zijn mannen sterker en vrouwen zwakker. Vrouwen genereren in hun lichaam onvoldoende warmte om voedingsstoffen even grondig te stoven als mannen. Hun zwakke gestel is evenmin in staat voldoende arbeid te verrichten om de afvalstof-



fen met het zweet uit te scheiden, zoals mannen dat wel kunnen. De natuur heeft daarom een zuiveringsproces speciaal voor vrouwen, de menstruatie.²

De menstruatie wordt als een mechanisch proces opgevat. Het uitblijven van de menstruatie betekent retentie van menstruatiebloed en heeft verschillende oorzaken. Zo kan het bloed te dik of gestold zijn, maar ook kunnen de bloedvaten naar de baarmoeder te dun zijn (zoals bij sterk vermagerde vrouwen). De retentie van menstruatiebloed is potentieel gevaarlijk. Het kan de oorzaak zijn van hoofd-, nek- en rugpijn, koortsaanvallen, pijscheuten in het hart, etc. Voor de behandeling zijn er verschillende kruiden met evenzovele toedieningsvormen: drank, intravaginale plaatsing, stoombad of beroking van de genitalia. Aderlating is een optie, in het bijzonder bij sterk vermagerde vrouwen. Bij de retentie van menstruatiebloed moet de aderlating worden uitgevoerd door opening van de vena saphena, zodat het bloed naar de uterus toe wordt geleid.²

In de Trotula is er eveneens aandacht voor de overvloedige menstruatie waarbij de bloedvaten van de baarmoeder wijd open staan. Het bloed is helder en rood als de oorzaak ligt in een overvloedige inname van drank en voeding. Een goede keus voor behandeling is dan aderlating aan arm of hand. Als alternatief kunnen kopglazen ('aderlaatkoppen') tussen de borsten worden geplaatst. De plaatsen voor aderlating zijn zo gekozen dat het bloed van de uterus wordt afgeleid. Het bloed is gelijk van kleur als gal uit de galblaas zich heeft vermengd met bloed. Door deze vermenging gaat bloed koken en de ruimte in de bloedvaten schiet dan tekort. Het bloed is wittig van kleur als zout slijm zich heeft vermengd met bloed waardoor het bloed te dun wordt en uit de bloedvaten loopt. Overvloedig bloedverlies dat het gevolg is van vermenging met gal of slijm kan het beste worden behandeld met (extracten van) kruiden waarvoor de bekende toedieningsvormen bestaan.²

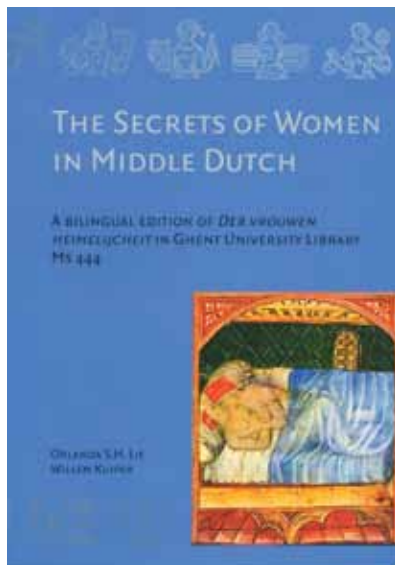


In de Trotula wordt de menstruatie positief gewaardeerd met de metafoor 'bloemen' (flowers, fleurs, in het Latijn 'flos'). Zoals een boom zonder bloemen geen vruchten zal dragen, zo zal een vrouw zonder bloemen geen kind baren. De schrijver toont zich betrokken bij vrouwen en hun ziekten. In de inleiding staat het volgende: *'Omdat vrouwen van nature zwakker zijn dan mannen en vrouwen die zwanger zijn veel angst en pijn moeten doorstaan, hebben zij allerlei kwalen en dan vooral in die lichaamsdelen die door de natuur zijn geschapen in verband met de voortplanting [...]. Om deze reden heb ik besloten een boek te maken dat alle vrouwen zal helpen in het bestrijden van hun ongemakken en kwalen, ...'*⁵

Der vrouwen heimelijkheid

Deze positieve waardering van de menstruatie in de Trotula wordt niet teruggevonden in dat andere belangrijke Middeleeuwse boek *'De secretis mulierum'*, vertaald in het Middelnederlands *'Der vrouwen heimelijkheid'*. Dit boek is geschreven einde dertiende eeuw, waarschijnlijk door een leerling van Dominicaner monnik Albertus Magnus. De inhoud bestaat uit een mengeling van 'natuurfilosofie', geneeskunde en theologie maar het is zeker geen boek voor de praktische gynaecologie zoals de Trotula. Aan de kennis over *De secretis mulierum* en de context waarin deze is ontstaan, is in belangrijke mate bijgedragen door Helen Lemay⁶ en door de Nederlanders Lie en Kuiper.⁷

De vrouw wordt getekend als een gevaarlijk en onrein wezen. Mannen worden gewaarschuwd om geen seksuele gemeenschap te hebben met een vrouw die ongesteld is. Zij kunnen melaats worden of anderszins ernstig ziek. Als het tot een conceptie komt wordt de foetus melaats. Menstruerende vrouwen zijn ook gevaarlijk zonder er seks mee te hebben. Zij bederven de lucht met hun adem en als deze bedorven lucht in aanraking komt met de stemban-



den van een man kan deze hees worden. Een bijzondere waarschuwing geldt oude vrouwen. Zij zijn zo koud dat zij zich niet kunnen zuiveren van menstruatiebloed. Zij mogen niet met kinderen spelen en hen kussen omdat zij kinderen kunnen vergiftigen tot de dood erop volgt. Zij bederven de omgevende lucht via hun ogen en kinderen zijn erg vatbaar voor deze bedorven lucht vanwege hun tere constitutie.⁶

Verschillende auteurs hebben zich afgevraagd waarom juist de teksten die zijn geschreven door monniken zo onversneden misogyn zijn. Monniken zijn bij uitstek dragers van het christelijke erfgoed. Door Simon Goldhill zijn de christelijke idealen geplaatst in de context van hun ontstaan. Hij wijst op het belangrijke ideaal van de ascese, het streven naar beheersing of onderdrukking van natuurlijke behoeften. Het ideaal krijgt vorm door vasten, armoede en niet in de laatste plaats door seksuele onthouding. Een van de wapens tegen seksuele verleiding is het inboezemen van angst voor vrouwen. In het verlengde daarvan ligt het zaaien van vrouwenhaat.⁸

Net zoals bij de Trotula het geval is, bestaan er verschillende versies van *De secretis mulierum*. Ook ontstaan er handschriften die een mengeling zijn van de Trotula en *De secretis mulierum*, o.a. het Boek van Albertus uit de tweede helft van de vijftiende eeuw.⁹ Bij het kopiëren door overschrijven ('monnikenwerk') kunnen delen worden weggelaten, toegevoegd of anderszins veranderd. De vertaling van de Latijnse handschriften in de volkstaal maakt de inhoud toegankelijk voor een breed publiek. De verbreiding wordt nog bevorderd door de tekst in verzen te presenteren. Uit het begin van de vijftiende eeuw is er een Middelnederlandse versie van 'Der vrouwen heimelijcheit' in rijmdicht waarin de informatie talrijke malen wordt onderbroken door lyrische intermezzo's. Het rijmdicht is een vertelling aan een vrouw door een ik-figuur/leraar die hopeloos

verliefd op haar is. Het is bijzonder dat misogynie informatie over het vrouwenlichaam wordt verweven met de aanbidding van een vrouw.⁷

Er zijn in de Middeleeuwen weinig geleterde vrouwen om de vrouwvijandigheid in teksten als *De secretis mulierum* te bestrijden. Christine de Pisan brengt daar als eerste verandering in. Zij wordt omstreeks 1364 geboren in Venetië en verhuist op vijfjarige leeftijd naar Parijs waar haar vader raadsman wordt van Koning Karel V van Frankrijk. Haar vader zorgt voor een brede intellectuele vorming, hetgeen in die tijd voor meisjes zeer ongebruikelijk is. Zij trouwt op 15-jarige leeftijd maar wordt reeds op 25-jarige leeftijd weduwe. Om in haar onderhoud en dat van haar drie kinderen te voorzien wordt ze schrijfster. In de periode 1405-1407 verschijnt 'Het boek van de Stad der Vrouwen'.¹⁰ Christine brengt niet direct haar kritiek naar voren, maar ze kiest de vorm van de droom en de allegorie. In het boek wordt krachtig stelling genomen tegen de inhoud van 'Der vrouwen heimelijcheit': '*... als je het gelezen hebt, moet het een duidelijke zaak voor je zijn dat het helemaal op leugens gebaseerd is. En al zeggen sommigen dat Aristoteles het geschreven heeft, tóch is het heel ongeloofwaardig dat een dergelijke filosoof zich met zulke domme praatjes zou belasten. Want doordat vrouwen duidelijk uit ondervinding kunnen weten dat bepaalde dingen die hij aanroert helemaal niet waar zijn maar geheel verzonnen, kunnen zij concluderen dat andere bijzonderheden die hij behandelt zuivere leugens zijn.*'¹⁰

Na de Middeleeuwen

'Der vrouwen natuere ende complexie'

In 1531 komt *'Der vrouwen natuere ende complexie'* in druk op de markt. Het boek is in het begin van de dertiende eeuw geschreven door de Schotse geleerde Michael Scotus in opdracht van Keizer Frederik II.

Het boek handelt over de vrouwelijke seksualiteit en kennis hiervan wil de keizer van pas komen bij de keuze van vrouwen voor zijn harem. De weinige regels in dit boek over de menstruatie hebben een herkenbare klassieke herkomst: *'Over het menstruatievocht schrijft men dat een hond die het opslurpte, razend werd. Als men het uitspreidt op groene kruiden, dan zullen ze verdorren en geeft men het iemand te eten, dan wordt hij gek en het maakt hem melaats. ...'*¹¹

Der vrouwen natuere ende complexie, herdrukt tot in de zeventiende eeuw, is een van de laatste boeken waarin de giftigheid van menstruatiebloed wordt beschreven. Gedrukte boeken krijgen een grotere verspreiding dan handschriften en zijn betaalbaar voor de gegoede burgerij in een stedelijke omgeving. Steeds meer vrouwen lezen boeken en met hun sterker wordende maatschappelijke positie worden hun protesten tegen misogynie teksten steeds beter gehoord.¹² Steven Pinker heeft laten zien hoe belangrijk de alfabetisering van de bevolking is geweest voor de humanitaire revolutie in de afgelopen eeuwen. Door te lezen maakt men kennis met andere perspectieven op de wereld, en kan men zich inleven in de ervaringen van anderen.¹³

Academische kringen

In academisch-medische kringen wordt halverwege de zestiende eeuw al afscheid genomen van de zuiveringstheorie over de menstruatie.¹⁴ De toenemende twijfel over de juistheid ervan komt onder meer voort uit het besef dat het menstruatiebloed er ook is voor de voeding van de foetus en de vraag hoe de Schepper het nieuwe leven kan laten groeien uit giftige materie. De zuiveringstheorie wordt vervangen door de overvloedtheorie. De menstruatie is er om de overvloed van gezond en voedzaam bloed af te voeren. Later in de zeventiende eeuw worden concepten geleend uit de hydraulica/mechanica. Het overvloedige bloed zorgt voor uitzetting van de bloedvaten, in het bijzonder van de uterus met haar lage positie in het lichaam en rijke vaatvoorziening. Op zeker moment wordt de druk te hoog en openen de vaten zich in de uterus waarmee de menstruatie een feit is. Tijdens zwangerschap blijft de menstruatie uit omdat het bloed nodig is voor voeding van de foetus. Na de geboorte wordt het bloed omgezet in melk, waartoe er verbindingen zijn van de uterus met de mammae. De overvloedtheorie vinden we terug in het boek *'Schat der ongesontheit'* van Johan van Beverwijck (1594 - 1647), arts in Dordrecht.¹⁵ In het boek geen spoor van misogynie, zoals te verwachten van een schrijver die ook een titel *'Van de uitnemenheit des vrouwelicken geslachts'* op zijn naam heeft.

Eind zeventiende eeuw verschijnt de iatrochemische theorie over de menstruatie die vigeert tot in de achttiende eeuw. De iatrochemisten gaan ervan uit dat

lichamelijke gezondheid afhankelijk is van evenwichten tussen vloeistoffen; de overeenkomst met principes uit de antieke wereld behoeft hier geen toelichting. Een menstrueel gist brengt het bloed elke maand hevig in beweging. De gisting zorgt voor het oplopen van de druk in de bloedvaten. De bloedvaten in de uterus openen zich met een menstruatie als gevolg. Er wordt een overeenkomst gezien met de gisting van druiven waarbij zich een heldere bovenstaande vloeistof en een sediment vormt. Het analoog van het sediment is menstruatiebloed.¹⁴

In de tweede helft van de achttiende eeuw is er toenemende aandacht voor fysiologische processen in het menselijke lichaam. De menstruatie kan niet meer louter als een mechanisch of chemisch proces worden opgevat. De menstruatie is een regelmatig weerkerende activiteit van de uterus om bloed uit te scheiden.¹⁴ Het proces is niettemin nog steeds bedoeld om een teveel aan bloed af te voeren. Vanaf 1820-1830 wordt het synchroon verlopen van processen in ovarium en uterus onderwerp van onderzoek. Het zal nog een eeuw duren voordat er helderheid in deze relatie is.

Noten en referenties

1. Sharpe, W.D. *Isodore of Seville: the medical writings. An English translation with an introduction and commentary*. In: Transactions of the American Philosophical Society 1964; volume 54.
2. Green, M. *The Trotula. An English translation of the medieval compendium of women's medicine*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2001. In Nederland is belangrijk werk verricht door de Werkgroep Middelnederlandse Artesliteratuur (WEMAL), waarbinnen Orlanda Lie een voorname rol speelt.
3. De Trotula-tekst in de Utrechts Universiteitsbibliotheek is opgenomen in een verzamelhandschrift. Zie hiervoor W.F. Daems *Boec van medicinen in Dietsche*. Een Middelnederlandse compilatie van medisch-farmaceutische literatuur. Leiden: EJ Brill, 1967.
4. De Trotula-tekst van Brugge is beschreven door J. Hulsker *'Want dien boem moet bloyen sal hi draghen vruchten'*. Een Middelnederlandse gynaecologische tekst, Brugge SB 593: inleiding en editie. (Onuitgegeven scriptie Master Middeleeuwse Studies) Universiteit Utrecht, 2008. Deze tekst is beschikbaar op het internet.
5. Lie, O. *Boekenkennis en het vrouwelijk lichaam: van Trotula tot Jakob Ruf*. In: Egmond, M. van, B. Jaski, H. Mulder, eds. *Bijzonder onderzoek: een ontdekkingsreis door de bijzondere collecties van de Universiteitsbibliotheek Utrecht*. Zwolle: Waanders, 2009, pp 216-223. Deze tekst is beschikbaar op het internet.
6. Lemay, H.R. *Women's secrets. A translation of*

- Pseudo-Albertus Magnus' De secretis mulierum with commentaries.* Albany: State University of New York Press, 1992.
7. Lie, O.S.H., W. Kuiper *The secrets of women in Middle Dutch.* A bilingual edition of Der vrouwen heimelijkheid in Ghent University Library Ms 444. Hilversum: Uitgeverij Verloren, 2011.
 8. Goldhill, S. *Liefde, seks en tragedie. Hoe de oudheid ons heeft gevormd.* Amsterdam: Uitgeverij Nieuw Amsterdam, 2012. (vertaald uit het Engels. Oorspronkelijke titel: *Love, Sex & Tragedy. How the ancient world shapes our lives.* Chicago: The University of Chicago Press, 2004)
 9. Glas, B. *Vrouwengeheimen ontrafeld? Een nader onderzoek naar de Middelnederlandse gynaecologische tekst in Codex Medicus 798 (sub Hamburg).* (Onuitgegeven Doctoraalscriptie Middelnederlandse letterkunde), Universiteit Utrecht, 2008. Deze tekst is beschikbaar op het internet.
 10. Pisan, C. de *Het boek van de stad der vrouwen.* Vertaald uit het Middel-Frans en ingeleid door Tine Ponfoort. Amsterdam: Feministische Uitgeverij Sara, 1984. Het geciteerde fragment staat op blz. 40-41.
 11. Kolk, M. van der, *Der vrouwen natuere ende complexie. Vrouwentrooster of mannenvermaak.* (Onuitgegeven Scriptie Master Nederlandse taal en cultuur), Universiteit Utrecht, 2009. Deze tekst is beschikbaar op het internet.
 12. Pleij, H. *Komt een vrouwtje bij de drukker ... Over gezichtsveranderingen van de literatuur uit de late Middeleeuwen.* Amsterdam: Uitgeverij Bert Bakker, 2008.
 13. Pinker, S. *Ons betere ik. Waarom de mens steeds minder geweld gebruikt.* Amsterdam: Uitgeverij Contact, 2011, pp 244-253. (Vertaald uit het Engels. Oorspronkelijke titel: *The better angels of our nature. Why violence has declined.* New York: Viking, 2011)
 14. Michael Stolberg heeft de ontwikkeling na de Middeleeuwen van de denkbeelden over de menstruatie beschreven en gerelateerd aan de beschrijving van premenstruele en postmenopausale klachten. Zie M. Stolberg *The monthly malady: a history of premenstrual suffering.* Med Hist 2000;44:301-322; en M. Stolberg *A woman's hell. Medical perceptions of menopause in preindustrial Europe.* Bull Hist Medicine 1999;73:404-428.
 15. De boeken van Johan van Beverwijck zijn beschikbaar op books.google.nl.

Samenvatting

Tot halverwege de Middeleeuwen rust de gynaecologische kennis op het erfgoed van Hippocrates en Soranus. Uit populaire en religieuze kringen blijven teksten komen over de giftigheid van menstratiebloed en het gevaar dat kleeft aan menstruerende vrouwen. Aan het einde van de twaalfde eeuw ontstaat binnen medische kringen in Zuid-Italië de Trotula. Het is tot in de vijftiende eeuw het belangrijkste gynaecologische handboek binnen de West-Europese cultuur. De inhoud is een amalgaam van Grieks-Romeinse en Arabische kennis. De menstruatie wordt positief gewaardeerd, want zonder menstruaties zullen geen zwangerschappen ontstaan. Aan het einde van de dertiende eeuw ontstaat in kloosterkringen het boek *De secretis mulierum*, in het Middelnederlands vertaald *Der vrouwen heimelijkheid*. De inhoud is onversneden misogyn. Menstruatiebloed is giftig, en menstruerende vrouwen bederven de omgevende lucht met schade voor de gezondheid van de aanwezigen. Misogyne teksten over de menstruatie worden tot in de zeventiende eeuw gedrukt. De toenemende alfabetisering en betere maatschappelijke positie en weerbaarheid van vrouwen brengen deze teksten tot verdwijnen.

Trefwoorden

Menstruatie, misogynie, Middeleeuwen, Trotula, De secretis mulierum

Summary

Halfway through the Middle Ages the gynaecological knowledge rests on the legacy of Hippocrates and Soranus. Popular and religious circles continue to produce texts on the poisonousness of menstrual blood and the danger that sticks to menstruating women. At the end of the twelfth century, the Trotula comes into being within medical circles of South Italy. It is the most important gynaecological companion within the Western culture up into the fifteenth century. Its content is an amalgam of Greco-Roman and Arabic knowledge. The menstruation is positively valued, because without menstruation there will be no pregnancy. At the end of the thirteenth century, the book *De secretis mulierum* comes into being within monastic circles. Its content is unadulterated misogynous. Menstrual blood is poisonous, and menstruating women vitiate the air with harm to the health of those present. Misogynous texts on menstruation have been printed up into the seventeenth century. The increasing literacy rate and better social position and fighting spirit of women cause the vanishing of these texts.

Key words

Menstruation, misogyny, Middle Ages, Trotula, De secretis mulierum

Contact

e m.p.m.burger@amc.uva.nl

Perinataal beleid; uiteindelijk eigen keuze van de zwangere?

dr. mr. drs. W.L.J.M. Duijst forensisch geneeskundige GGD IJsselland, rechter plaatsvervanger rechtbank Arnhem (strafsector), universitair docent jeugd(straf)recht juridische faculteit Radboud Universiteit Nijmegen
dr. J. van Eyck gynaecoloog-perinatoloog Isala klinieken locatie Sophia, Zwolle
dr. mr. R.J.P. Kottenhagen universitair hoofddocent juridische faculteit Erasmus Universiteit Rotterdam

Perinatale zorg omvat de zorg voor de zwangere en haar (on)geboren baby('s) en heeft als doel een goede uitkomst voor beiden. De zwangere probeert zo gezond mogelijk te leven en stelt zich onder controle van een obstetrische zorgverlener die naar eer en geweten handelt conform richtlijnen van de beroepsgroep. Het kan echter ook gebeuren dat de zwangere zich bewust blootstelt aan risico's voor haar (on)geboren baby('s) en/of zich niet wenst te conformeren aan de adviezen van haar zorgverlener bij complicaties. De motieven om het advies van de zorgverlener niet te volgen zijn legio en variëren van religie, het hebben van een eigen overtuiging over wat gezond leven is tot onbegrip over het advies. De vraag doet zich voor wat de juridische rechten en plichten zijn voor de zwangere, de arts en de verloskundige in dergelijke omstandigheden. Ook dient hierbij de vraag gesteld te worden of de ongeborene wellicht niet ook bepaalde rechten bezit of beschermwaardige belangen. Ter illustratie twee casussen.

Patiënte A, een 30-jarige Nederlandse vrouw, gravida 2, para 1. Twee jaar geleden bij 33 weken bevallen van een jongetje van 1300 gram door middel van een keizersnede wegens foetale nood bij foetale groeivertraging en pre-eclampsie. Prenatale controles door gynaecoloog en worden gekenmerkt door veelvuldig niet verschijnen op poliklinische afspraken. Patiënte rookt ongeveer 20 sigaretten per dag. Bij een zwangerschapsduur van 30 weken is er sprake van ernstige foetale groeivertraging o.b.v. placenta-insufficiëntie. Klinische observatie ter foetale bewaking wordt geadviseerd, maar door patiënte geweigerd.

Patiënte B, een 29-jarige Nederlandse vrouw, gravida 2, para 1. Twee jaar geleden bij 38 weken bevallen in het ziekenhuis. De baring werd gecompliceerd

door niet vorderende uitdrijving. Wegens mislukte vacuümextractie werd een secundaire keizersnede verricht, waarbij een meisje van 3800 gram werd geboren. Prenatale controle aanvankelijk door verloskundige en ongestoord verloop. Bij 36 weken overdracht prenatale zorg aan gynaecoloog wegens keizersnede in voorgeschiedenis. Er is sprake van een stuitligging. Patiënte weigert een versie poging en wil hoe dan ook thuis bevallen omdat in haar optiek van alles mis ging in het ziekenhuis.

Rechten van de zwangere

Een zwangere kan zich beroepen op een aantal rechten. Voor een medische behandeling is toestemming vereist zoals geformuleerd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst art. 7:450 lid 1 Burgerlijk Wetboek (BW). Daarnaast is een aantal rechten neergelegd in de Grondwet (GW) en in verschillende internationale verdragen zoals het Europees verdrag voor de rechten van de mens (EVRM). Enkele voorbeelden: art. 10 GW (recht op eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer), art. 11 GW (recht op lichamelijke integriteit), art. 15 GW (recht op bewegingsvrijheid) en art. 8 EVRM (recht op persoonlijke autonomie). In vele mensenrechtelijke verdragen zijn vergelijkbare artikelen terug te vinden.^{1,2} Het Europese hof voor de rechten van de mens heeft bepaald dat elke vrouw het recht heeft om de plaats te bepalen waar zij wil bevallen.³ De juridische positie van de zwangere is dus gebaseerd op een groot aantal haar toekomstige rechten.

Rechten van het ongeboren kind

Hoewel het Europese hof geen bescherming van het ongeboren kind op grond van het EVRM heeft aangenomen, is het ongeboren leven ontegenzeggelijk beschermwaardig.⁴ Naar wordt aangenomen is dit belang af te leiden uit art. 1:2 BW: 'Het kind waarvan

een vrouw zwanger is wordt als reeds geboren aangemerkt, zo dikwijls zijn belang dit vordert. Werd aanvankelijk verdedigd dat het alleen zou gaan om een vermogensrechtelijk belang (bijvoorbeeld een erfenis), thans heerst de opvatting dat het ook kan gaan om de gezondheidsbelangen van de ongeborene. Als dit zo is, dan is het familierecht analoog op het ongeboren kind van toepassing: het ouderlijk gezag omvat de plicht en het recht van de ouders zijn minderjarig kind te verzorgen en op te voeden. Daaronder wordt mede verstaan de zorg en de verantwoordelijkheid voor het geestelijk en lichamelijk welzijn en de veiligheid van het kind evenals het bevorderen van de ontwikkeling van zijn persoonlijkheid (art. 1:247 BW). Deze opvatting laat onverlet dat de moeder steeds gebruik kan maken van de mogelijkheid van abortus binnen de grenzen van de wet. Maar wanneer hier géén gebruik van wordt gemaakt, dan kan het belang van de ongeborene gebaseerd worden op bovenstaande redenering. In feite dus een wettelijke plicht om de ongeborene goed te verzorgen. Maar wat nu wanneer dit niet gebeurt? Hoe staat het met de rechten van moeder en kind wanneer deze conflicteren?

Wetgeving bij botsende belangen

Doorgaans bestaat gelukkig geen botsing van belangen. Als dit wel het geval is, dan zijn er een aantal juridische mogelijkheden.^{1,5} Wanneer een ongeboren kind ernstig in gevaar komt en gewone vormen van hulpverlening niet tot het gewenste resultaat leiden, is een voorlopige ondertoezichtstelling (VOTS) een optie, al dan niet met directe uithuisplaatsing. Ter bescherming van het kind direct ná de geboorte, kan vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken een procedure worden gestart via het Advies- en meldpunt kindermishandeling (AMK) of rechtstreeks bij de Raad voor de Kinderbescherming (RvK).^{6,7} De RvK schat dat jaarlijks ongeveer 100 ongeboren baby's onder toezicht worden gesteld.^{8,9}

Een andere mogelijkheid om in te grijpen is door gebruikmaking van de Wet Bijzondere Opnemingen in Psychiatrische Ziekenhuizen (Wet BOPZ). De BOPZ-maatregel kan worden opgelegd indien er sprake is van een psychische stoornis waardoor gevaar voor een ander wordt veroorzaakt. Van deze wet kan gebruik worden gemaakt ook voor de levensvatbaarheidsgrens van 24 weken.¹⁰ De Rechtbank Amsterdam heeft een verzoek hiertoe toegewezen ter bescherming van een ongeborene van zes-tien weken.¹¹ Zowel in de medicolegale literatuur als in de rechtspraak als in toekomstige wetgeving lijkt de gedachte erkend te worden dat een ongeborene – ook onder de vierentwintig weken grens – een zekere bescherming behoeft.^{1,13,14}

Is beroep op vrije artsenkeuze altijd mogelijk, wanneer bijvoorbeeld een zwangere op het moment van de bevalling om religieuze redenen weigert zich te

laten behandelen door een mannelijke arts? Stel dat dit gevaar voor zwangere en/of kind oplevert: kan dan bij gebrek aan een vrouwelijke arts tegen de wil in van de zwangere ingegrepen worden? Volgens zowel de minister van VWS¹⁵ als de KNMG¹⁶ is dit inderdaad mogelijk.¹⁷

De vraag die zich bij botsende belangen opdringt is: wat als het niet goed afloopt voor moeder en/of kind? Wie is dan verantwoordelijk? Kan de arts en de verloskundige tuchtrechtelijk verantwoordelijk worden gehouden voor het feit dat het niet goed afloopt? De arts en verloskundige zullen dan moeten aantonen dat zij al datgene wat in hun professionele vermogen ligt hebben gedaan om de zwangere van advies en hulp te dienen. Noch de arts, noch de verloskundige is uiteindelijk verantwoordelijk voor een weloverwogen keuze van een wilsbekwame zwangere.

Verplichtingen obstetrische hulpverlener

Bij een medische indicatie zal de verloskundige haar cliënt verwijzen naar het ziekenhuis. Wil haar cliënt de verwijzing niet, dan dient de verloskundige bij herhaling te wijzen op de risico's. Vindt de verwijzing plaats dan dient de gynaecoloog de zwangere nauwgezet te informeren. Algemene opmerkingen als 'dit is het beste voor u', 'u moet in het ziekenhuis bevallen', 'uw kind loopt gevaar', kunnen niet als adequate voorlichting worden beschouwd. Adequate voorlichting is informatie over het soort, de ernst van de mogelijke gevolgen van het afwijken van een artsenadvies en de kans op verwezenlijking van het risico. Daarnaast moeten de alternatieven met de vrouw worden besproken. Besluit de vrouw, ondanks de voorlichting, om niet in het ziekenhuis te bevallen, dan moet te allen tijde de communicatie tussen de gynaecoloog en de vrouw blijven bestaan, zodat de vrouw zich vrij voelt om zich te bedenken en alsnog in het ziekenhuis te bevallen. Ter overbrugging moet de gynaecoloog de begeleiding van de bevalling in de thuissituatie overdragen aan een andere hulpverlener, in casu zal dat een verloskundige zijn die bereid is de vrouw thuis te begeleiden.

Voor zowel de verloskundige als de gynaecoloog geldt dat zij de zwangere nooit van hulp verstoken mogen laten als de vrouw een andere mening is toegedaan dan de hulpverleners. Eveneens mogen zij de vrouw geen medische hulp weigeren als zij zich op het laatste moment (of zelfs te laat) bedenkt. Zie in dit verband de KNOV *Beroepscode van Verloskundigen* (2009) artikel 2.17: 'Wanneer een cliënte durante partu een noodzakelijk geachte verwijzing naar een specialist weigert, informeert de verloskundige zo spoedig mogelijk de specialist. Indien de cliënte haar weigering volhoudt, zal de verloskundige, liefst schriftelijk vastgelegd, te kennen geven dat zij tegen haar wens en inzicht, doch naar beste kennen en kunnen, de noodzakelijke zorg zal geven. In dat geval informeert de verloskundige een collega en schakelt

zij in acute situaties extra hulp in.'

De gynaecoloog dient te handelen overeenkomstig artikel 7:453 BW: 'De hulpverlener moet bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht nemen en handelt daarbij in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard.' Denkbaar is dat machteloosheid van de arts en de verloskundige wordt vertaald in handelingen, zoals zonder toestemming van de vrouw overleggen met andere hulpverleners (wat niet mag), de echtgenoot beslissingen laten nemen (wat niet kan want de vrouw is wilsbekwaam) of dreigen met maatregelen (wat geen zin heeft omdat ingrijpen niet mogelijk is).

Beschouwing

Wat betekent dit voor beide onderhavige casus? Een arts en dus ook de gynaecoloog werkt op basis van de WGBO. De basis van de WGBO is het *informed consent*. Informed consent houdt in dat de arts informatie geeft over de medische toestand, de risico's, de mogelijkheden om in te grijpen en de gevolgen van niet ingrijpen. Op basis van die informatie beslist de patiënt. Bij zwangerschap is er echter sprake van een zwangere én een ongeborene, waarbij de ongeborene niet voor zijn eigen belangen kan opkomen. De ongeborene moet dus vertegenwoordigd worden. Formeel bestaat vertegenwoordiging van een ongeborene niet, omdat alleen een persoon vertegenwoordigd kan worden en een ongeborene is geen persoon in de zin van de wet. Materieel (feitelijk) vertegenwoordigt de vrouw haar ongeboren kind; hierbij wordt gebruik gemaakt van een juridische fictie dat 'het kind wordt beschouwd geboren te zijn, voor zover zijn belangen dit vergen'. Een zwangere vrouw beslist dus ook over haar ongeboren kind. Voor elke behandeling ten behoeve van de vrouw en het kind is toestemming van de vrouw nodig. Dit geldt te meer omdat voor elke behandeling van het ongeboren kind de zwangere moet worden behandeld.

Beperkingen in de autonomie van de zwangere zijn mogelijk op basis van moeder-factoren en kind-factoren of de combinatie van beide factoren. Als moeder-factor kan de wilsonbekwaamheid en/of een psychiatrische stoornis van de vrouw worden genoemd. Indien een zwangere de informatie van de arts goed heeft begrepen en weloverwogen een keuze maakt die afwijkt van het advies van de arts dan is wilsonbekwaamheid niet aan de orde. Bij wilsonbekwaamheid van de zwangere kan haar autonomie worden beperkt. De WGBO biedt dan de mogelijkheid om een vertegenwoordiger de beslissingen over een patiënt te laten nemen. Als de zwangere lijdt aan een psychische stoornis kan haar vrijheid worden beperkt door toepassing van de Wet BOPZ.

Als kind-factor kan worden genoemd aanwezigheid

van ernstig gevaar voor het kind; feitelijk is er dan sprake van kindermishandeling. Directe en evidente bedreigingen van de gezondheid, zoals schoppen in de buik van de zwangere of het gebruik van grote hoeveelheden alcohol of drugs zijn eenvoudig onder het begrip kindermishandeling te brengen.⁵ Indien een vermoeden van kindermishandeling bestaat kan een melding worden gedaan bij het AMK en kunnen maatregelen van kindbescherming worden genomen; onder omstandigheden kan dit ook voor de geboorte.

Conclusie

Bij persisteren van een meningsverschil tussen arts en zwangere over het perinataal beleid en wanneer er reëel gevaar dreigt voor de zwangere en/of ongeborene, kunnen preventieve maatregelen worden genomen indien de zwangere een ernstige psychiatrische stoornis heeft. Daarnaast kan worden ingegrepen als het gevaar voor de ongeborenen zo groot is, dat kan worden gesproken van kindermishandeling. Bij elk ingrijpen moet echter rekening worden gehouden met het zelfbeschikkingsrecht van de vrouw.

Bestaat een verschil van inzicht tussen arts en zwangere vrouw en de zwangere handelt weloverwogen bij 'gezond' verstand, dan beslist de zwangere vrouw over haar ongeboren kind. In dat geval ontbreekt het de arts middelen om preventief te handelen c.q. de zwangere verplicht te laten opnemen voor bijvoorbeeld foetale bewaking of een klinische bevalling op medische indicatie.

Veel praktische vragen laten zich binnen het bestek van dit artikel niet beantwoorden. Desalniettemin zal er verder over nagedacht moeten worden wanneer men de ongeborene echt tegen komend of concreet gevaar zou willen beschermen. In de medicolegale literatuur, rechtspraak en in toekomstige wetgeving is een duidelijke tendens zichtbaar om de ongeborene steeds verdergaande juridische bescherming te bieden. Een aantal gezondheidsrechtjuristen meent zelfs dat hiertoe aparte wetgeving ontwikkeld dient te worden. Eenzelfde tendens doet zich voor in de Meldcodes van de KNOV en de KNMG. Er is behoefte aan een brede discussie over de beschermwaardigheid van een levensvatbare foetus, om daarmee de complexe juridische, medische, ethische en maatschappelijke dilemma's duidelijk te maken, alsook om de huidige beperktheid van het recht aan te geven.

Literatuur

1. Hendriks, A.C. & E.C.C. van Os *Wie is de baas over de baarmoeder? Mensenrechtelijke aspecten van de bescherming aan ongeborenen*. FJR 2010; 32: 180-186.
2. Kottenhagen, R.J.P. *De betekenis van het EVRM voor het ongeboren kind en kwesties rond de zwangerschap naar Nederlands recht: een*

- inventarisatie*. Letsel & Schade 2011; 13: 47-62.
3. *Ternovsky versus Hungary*, ECHR 14 december 2010, 67545/09.
 4. *Vo versus France*, ECHR 8 juli 2004, 53924/00.
 5. Kottenhagen, R.J.P. *Juridische mogelijkheden ter voorkoming of beperking van geboorteschade als gevolg van het handelen van de moeder* Letsel & schade 2009; 11: 5-17.
 6. Rechtbank Dordrecht, 7 februari 2012, LJN: BV6246.
 7. Dorscheidt, J. *Rechter laat foetaal belang onbeschermd* Nederlands Juristenblad 2012;12:810.
 8. Vink, R. *Drang en dwang rond de geboorte. Over ondertoezichtstelling en uithuisplaatsing*. Tijdschrift voor Verloskundigen 2012; 37: 40-44.
 9. Verweij, E.J.T., C. Vredevoogd, P. Vos et al *Een AMK-melding bij risico-zwangerschappen. De uterus als achterstandswijk*. NTOG 2012; 125: 490-495.
 10. Hondius, A.J.K., T. E. Stikker, J.M.B. Wennink & A. Honig *Wet BOPZ toegepast bij vroege zwangerschap van verslaafde*. Ned Tijdschr Geneesk 2012; 156: A3818.
 11. Rechtbank Amsterdam, 11 februari 2011, LJN: BW7232.
 12. Dorscheidt, J.H.H.M. & J. Hubben *Enkele ontwikkelingen aangaande de juridische positie van het ongeboren kind: is een ruimere prenatale rechtsbescherming gewenst?* Markante Analyses, Opstellen aangeboden aan Mark Wissink (red. G. de Jong e.a.), Den Haag: Boom Juridische uitgevers 2009, p. 9-29,
 13. Hendriks, A.C. *Voorkomen is beter dan genezen, ook tijdens de zwangerschap* Ars Aequi 2010; 59: 304-306.
 14. Kottenhagen, R.J.P. *Juridische aspecten van zwangerschap en geboorte; een rechtsgebied in ontwikkeling* Fiat Justitia 2012; 9: 14-19.
 15. Kamerstuk, 17 september 2007, CZ-K-U-2789604.
 16. *Standpunt KNMG over vrije artsenkeuze*, Utrecht: KNMG 2008.
 17. Kottenhagen, R.J.P. *Botsende rechten van moeder en ongeboren kind. Kan een zwangere vrouw gedwongen worden tegen haar wil een medische ingreep te ondergaan ten behoeve van de nasciturus?* TvGR 2008; 7: 492-503.

Samenvatting

Perinatale zorg heeft als doel een goede uitkomst voor de zwangere en haar baby. Bij persistieren van een meningsverschil tussen arts en zwangere over het perinataal beleid en indien er reëel gevaar dreigt voor de ongeborene, kunnen preventieve maatregelen worden genomen als de zwangere een ernstige psychiatrische stoornis heeft. Daarnaast kan worden ingegrepen als er sprake is van ernstige kindermishandeling. Bij elk ingrijpen moet echter rekening worden gehouden met het zelfbeschikkingsrecht van de vrouw.

Bestaat een verschil van mening tussen arts en zwangere vrouw en de zwangere handelt weloverwogen bij "gezond" verstand, dan beslist de zwangere vrouw over haar ongeboren kind. In dat geval ontbreekt het de arts middelen om preventief te handelen c.q. de zwangere verplicht te laten opnemen voor bijvoorbeeld foetale bewaking of een klinische bevalling op medische indicatie. In de rechtspraak en in toekomstige wetgeving is een duidelijke tendens zichtbaar om de ongeborene steeds verdergaande juridische bescherming te bieden.

Trefwoorden

Perinatale zorg, meningsverschil arts en patiënt, kindermishandeling, preventieve maatregelen

Summary

The aim of perinatal care is good outcome for

mother and baby. When a conflict persists between the doctor and the pregnant woman about perinatal care and the unborn is put at danger, preventive measurements can be taken if there is a severe psychiatric disorder. Furthermore, this intervention is possible when there is severe child abuse. With each measurement the rights of the woman should be taken into account. When there is a conflict about the perinatal care and the woman made her discission in complete mental sanity, no preventive measurements can be taken by the doctor such as hospitalisation and clinical delivery. In justice and future legislation there is a clear tendency to increase legal protection of the unborn.

Key words

Perinatal care, conflict doctor and patient, child abuse, preventive measurements

Correspondentie

dr. J. van Eyck, gynaecoloog-perinatoloog
Isala klinieken locatie Sophia
Dr. Van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle
e jvaneyck@wxs.nl
m 06-53178077
t 038-4247009 kliniek

Belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen

Alle auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen

Op basis van inzicht in patiëntgerichte communicatie

Reactie op: 'Perinataal beleid; uiteindelijk eigen keuze van de zwangere?'

dr. E.A.F. Dancet *Centrum voor reproductieve geneeskunde, Vrouwen en Kinderziekenhuis, AMC Amsterdam; Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum, KU en Universitaire Ziekenhuizen, Leuven*

dr. A.J.W.M. Aarts *UMC Radboud Universiteit Nijmegen; Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

prof. dr. T.M. D'Hooghe *Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum, KU en Universitaire Ziekenhuizen, Leuven*

prof. dr. F. van der Veen *Centrum voor reproductieve geneeskunde, Vrouwen- en Kinderziekenhuis, AMC Amsterdam*

In het artikel van Duijst et al. wordt gesteld dat het artsen ontbreekt aan middelen om preventief te handelen indien zij een meningsverschil hebben met wilsbekwame zwangeren over het perinataal beleid. Er zijn echter enige kanttekeningen die wij graag zouden willen plaatsen. Hebben wij als zorgverleners voldoende onderzoek verricht naar hoe wij zwangeren adequaat kunnen informeren? En weten we welke communicatievaardigheden leiden tot een inzicht in de redenen waarom de zwangere niet op ons voorgesteld perinataal beleid wil ingaan?

In dit kader zullen wij de stand van zaken in de huidige literatuur over patiëntgerichte communicatie toepassen op beide casus. Daarbij stellen we mogelijke strategieën voor om de informatievoorziening naar zwangeren te optimaliseren en de communicatievaardigheden te verbeteren om tot een zo goed mogelijk inzicht te komen van de motieven van de zwangere. We zullen afsluiten met implicaties voor toekomstig onderzoek.

Ter herhaling

In casus A weigert de rokende zwangere A met ernstige foetale groeivertraging o.b.v. placenta-insufficiëntie klinische observatie ter foetale bewaking. Uit haar voorgeschiedenis weten we dat zwangere A zich vaker niet aan afspraken hield en reeds ervaring heeft met pre-eclampsie, foetale groeivertraging, een keizersnede en de opname van haar kind op de neonatologie. In casus B weigert zwangere B met een stuitligging en een keizersnede in de voorgeschiedenis een versieping en een ziekenhuisbevalling. Uit haar voorgeschiedenis weten we dat zwangere B bij een vorige geboorte geconfronteerd werd met een niet vorderende uitdrijving, een mislukte vacuümextractie en een secundaire keizersnede. Bovendien weten we dat dit bij haar leidde tot verminderd vertrouwen in de ziekenhuiszorg.

Optimalisering van de informatievoorziening om te komen tot correct inzicht van de zwangere in de risico's die zij nemen door het voorgestelde beleid niet te volgen

Zonder goede, volledige en gepersonaliseerde informatievoorziening is het moeilijk voor zwangeren om een weloverwogen beslissing te maken omtrent hun eigen gezondheid en die van hun ongeboren kind. Uit huidig onderzoek blijkt dat er voor optimalisering hiervan aan een aantal voorwaarden moet zijn voldaan.

In de eerste plaats dienen patiënten naast medische informatie ook het verhaal van verschillende ervaringsdeskundigen (met positieve en negatieve uitkomst) te horen te krijgen. Patiënten blijken dan meer rekening te houden met risico's (bv. op vroeggeboorte) in hun besluitvorming (Hope & Rombauts, 2010). In dergelijke ervaringsverhalen wordt namelijk niet alleen de dreiging voor fysieke gezondheid maar ook de gevolgen voor het eigen mentale en sociale welbevinden belicht. Dit soort ervaringsverhalen zouden verstrekt kunnen worden in informatiefolders of verwijzing naar websites waar deze informatie te vinden is. Bijvoorbeeld, bij zwangere B kan informatie van ervaringsdeskundigen over het leven met de gevolgen van genomen risico's voor de gezondheid van het kind mogelijk wel invloed gehad hebben op haar keuze. Zwangere B had bij haar vorige zwangerschap uiteindelijk een goede neonatale uitkomst en schat daardoor mogelijk de gevolgen van een slechte neonatale uitkomst voor haar kind, zichzelf en de rest van haar gezin niet correct in.

In de tweede plaats geldt voor beide casus dat de medische informatie over gezondheidsrisico's waarschijnlijk geoptimaliseerd had kunnen worden. We kennen het opleidingsniveau van zwangere A en zwangere B niet, maar uit onderzoek blijkt dat hoewel opleidingsniveau correleert met rekenvaardigheid - dit is het vermogen de essentiële betekenis uit een gegeven risicoberekening te kunnen halen; Donelle et al., 2008; Ancker et al., 2011 - ook hoogopgeleide

mensen moeite hebben met het correct interpreteren van risico's. Dit geldt ook voor zorgverleners: kansen op bepaalde risico's worden vaak verkeerd geïnterpreteerd wat resulteert in incorrecte informatie aan patiënten (Anderson BL et al., 2012). De risico-informatie voor zwangere A en zwangere B zou ondersteund kunnen worden door middel van plaatjes of filmpjes. Een betere risico-interpretatie kan worden bereikt indien grafische informatie, bijvoorbeeld pictogrammen, toegevoegd wordt aan numerieke informatie. Dit is onafhankelijk van het rekenvaardigheidsniveau van patiënten (Garcia-Retamero et al., 2013). Verder wordt de numerieke risico-informatie voor zwangere A en B het best uitgedrukt in frequenties/absolute aantallen. Risico's blijken namelijk beter te worden ingeschat door het uitdrukken van frequenties (bv. 1 op 4 patiënten) dan percentages (bv. 25% van de patiënten; Galesic et al., 2009).

In de derde plaats is het van belang dat zwangere A en zwangere B gepersonaliseerde informatie krijgen over hun eigen, individuele risico op basis van hun persoonlijke voorgeschiedenis, levensstijlfactoren en huidige medische gegevens in plaats van het mededelen van algemene risico's bij grote groepen andere patiënten. Uit onderzoek naar educatie omtrent levensstijlfactoren blijkt dat informatie gepersonaliseerd moet zijn om zijn doel te kunnen bereiken doordat patiënten zich hierdoor kwetsbaar voor de dreiging gaan voelen (Bunting&Boivin, 2010; Boivin et al., 2013).

Optimalisering van de communicatie om te begrijpen wat zwangeren ervan weerhoudt het voorgestelde beleid te volgen

In een open gesprek met een zwangere dient men er achter te komen welke - vaak externe - factoren een rol spelen bij het besluit een voorgesteld beleid niet te willen opvolgen. Zwangere A kwam wel vaker niet opdagen bij afspraken. Er kunnen sociale redenen zijn, zoals bijvoorbeeld het ontbreken van opvang voor haar kind, die haar ervan weerhouden afspraken na te komen of zich ter observatie te laten opnemen. Verder dient nagegaan te worden of het niet volgen van het aangeraden medisch beleid ligt aan gebrekkige kennis, die ertoe leidt dat patiënten onterecht denken dat hun risicogedrag gecompenseerd wordt ander gedrag. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat zwangere A onterecht gelooft dat bepaald ander gezond gedrag of een mythe haar beschermt tegen risico's en dat dit compenseert voor de risico's die zij neemt (Bunting & Boivin, 2008). Het lijkt daarom belangrijk niet alleen met haar te bespreken wat risicoverhogend werkt (bv. roken verhoogt het risico op premature contracties) maar ook na te gaan of er een bepaald onterecht geloof in beschermende factoren ontkracht moeten worden (bijv. ik eet vijf stukken fruit, daarom heb ik minder kans op premature contracties).

In elke casus is het belangrijk te achterhalen op welke waarden en normen zwangeren hun keuzes baseren

aangezien het belangrijk is dat keuzes overeenstemmen met de waarden en normen van patiënten (Elwyn et al., 2013). Op welke waarden en normen baseert bijvoorbeeld zwangere B haar keuzes? Wil zwangere B werkelijk een risico voor zichzelf en haar kind nemen of schat zij op basis van haar vorige ziekenhuiservaring het risico van de ziekenhuiszorg groter in dan het risico van thuis bevallen? Vindt zwangere B het belangrijk thuis te bevallen of vindt zij het belangrijk uit te sluiten wat mis ging in het ziekenhuis? Als goede zorgverleners moeten wij ook haar angsten ontrent de ziekenhuiszorg kennen en zonodig wegnemen. Als we dat weten, kunnen we haar uitleggen hoe een voorgesteld medisch beleid en/of ziekenhuisbevalling aan deze waarden en normen tegemoet kunnen komen. Op deze manier wordt de beslissing samen met de zwangere genomen en zal zij niet het gevoel hebben dat er voor haar wordt besloten.

Implicaties voor toekomstig onderzoek

Om de informatievoorziening en de communicatie te optimaliseren, dienen er interventies gebruikt te worden om patiënten op gepersonaliseerde manier informatie te verstrekken. Alleen dan kunnen patiënten samen met hun zorgverlener tot een weloverwogen keuze komen met minimale risico's. Interventies kunnen enerzijds op de patiënt gericht zijn door hen te helpen bij het verzamelen van de juiste informatie van hun zorgverleners (Kinnersley et al., 2009). Anderzijds kunnen zij ook op de zorgverlener gericht zijn om handvatten te bieden tijdens het consult voor een open gesprek (Dwamena et al., 2012). Ten aanzien van de patiëntgerichte interventies liggen er meer kansen. Hoewel er meerdere strategieën zijn, bespreken wij drie concrete strategieën die in een Nederlandse setting onderzocht zouden kunnen worden, met name keuzehulpen, het gebruik van drie vragen en educatieve video's.

1. **Keuzehulpen** zijn 'evidence-based tools' ontworpen om patiënten te laten deelnemen aan het maken van een specifieke, weloverwogen keuze tussen gezondheidszorgopties (Elwyn et al., 2006). Het nadeel van keuzehulpen is dat ze conditie-specifiek zijn en niet generiek. In andere gezondheidszorggebieden zijn de afgelopen jaren al veel keuzehulpen ontwikkeld (Stacey et al., 2011). Keuzehulpen resulteren in voordelen voor patiënten en voor zorgverleners. Voor patiënten leidt het gebruik van keuzehulpen tot de volgende voordelen: (i) meer kennis (o.a. beter begrip van kansen en risico's; Flynn et al., 2012; Stacey et al., 2011), (ii) grotere betrokkenheid bij besluitvorming wat ertoe leidt dat beslissingen overeenstemmen met de eigen waarden en normen van de patiënt (Elwyn et al., 2013; Stacey et al., 2011), (iii) minder twijfel over beslissingen en minder kans om niet tot een beslissing te kunnen komen (Stacey et al., 2011a; Flynn et al., 2012). Voor zorgverleners leidt het gebruik van keuzehulpen tot de volgende voordelen: (i) gemakkelijker manier

om opties uit te leggen (Elwyn et al., 2013), (ii) betere arts-patiëntcommunicatie en meer tevreden patiënten (Flynn et al., 2012; Stacey et al., 2011) en (iii) minder misdiagnose van de hulpvraag van patiënten (Mulley et al., 2012). Bovendien kan het gebruik van keuzehulpen die patiënten betrekken bij hun behandelbeslissingen, in tegenstelling tot wat velen denken, ook leiden tot besparingen (Stacey et al., 2011; van Peperstraten et al., 2010). Enkele studies toonden aan dat keuzehulpen kunnen leiden tot het minder vaak uitvoeren van ingrijpende interventies (bv. chirurgie; Stacey et al., 2011) en tot kortere duur van het consult (Stacey et al., 2011). Tevens zouden patiënten dankzij de keuzehulpen minder kunnen gaan twijfelen aan hun beslissingen (Flynn et al., 2012) waardoor zij minder vaak een 'second opinion' aanvragen.

2. Het gebruik van een **set van drie vragen**. In een groot Australisch onderzoek werd aan patiënten voorafgaand aan het consult een set van drie vragen gesteld om hen te helpen tot een goede risico-inschatting te komen. Deze vragen betroffen (1) Wat zijn mijn opties?; (2) Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deze opties?; en (3) Hoe waarschijnlijk is het dat de voor- en nadelen van elk van deze optie optreedt? (Shepherd et al., 2011). Het stellen van deze drie vragen resulteerde in betere informatievoorziening door zorgverleners en verhoogde de betrokkenheid van patiënten in de besluitvorming (Shepherd et al., 2011).

3. We kunnen patiënten voorafgaand aan het consult een **video** laten zien met informatie over de verschillende keuzes die zij hebben. Zoals we al eerder aanstipten leidt visuele informatie tot betere risico-interpretatie. Bovendien kan in het consult dat er na volgt in worden gegaan op de specifieke elementen die voor de individuele patiënten van belang zijn.

Referenties

- Ancker, J., E. Weber, R. Kukafka *Effects of Game-Like Interactive Graphics on Risk Perceptions and Decisions*. Med Decis Making 2011; 31:130-142.
- Anderson, B.L., G. Gigerenzer, S. Parker, J. Schulkin *Statistical literacy in Obstetricians and Gynecologists*. J Healthc Qual 2012; Jan 31, doi: 10.1111/j.1945-1474.2011.00194.x
- Bunting, L., J. Boivin *Knowledge about infertility risk factors, fertility myths and illusory benefits of healthy habits in young people*. Hum Reprod. 2008Aug;23(8):1858-64.
- Bunting, L., J. Boivin *Development and preliminary validation of the fertility status awareness tool: FertiSTAT*. Hum Reprod. 2010;25(7):1722-33.
- Boivin, J., L. Bunting, S. Gameiro *Cassandra's prophecy: a psychological perspective. Why we need to do more than just tell women*. Reprod Biomed Online. 2013 Apr 18. doi:pii: S1472-6483(13)00224-1. 10.1016/j.rbmo.2013.03.021. [Epub ahead of print]
- Dwamena, F., M. Holmes-Rovner M, C.M. Gaulden et al. *Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations*. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD003267.
- Donelle, L., J.F. Arocha, L. Hoffman-Goetz *Health literacy and numeracy: key factors in cancer risk comprehension*. Chronic Dis Can. 2008; 29(1):1-8.
- Elwyn, G., A. O'Connor, D. Stacey D et al. *International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) Collaboration. Developing a quality criteria framework for patient decision aids:online international Delphi consensus process*. BMJ. 2006 Aug 26;333(7565):417.
- Elwyn, G., A. Lloyd A, N. Joseph-Williams et al. *Option Grids: shared decision making made easier*. Patient Educ Couns. 2013; 90(2):207-12.
- Flynn, D., M.A. Knoedler, E.P. Hess et al. *Engaging patients in health care decisions in the emergency department through shared decision-making: a systematic review*. Acad Emerg Med. 2012 Aug;19(8):959-67.
- Galesic, M., G. Gigerenzer, N. Straubinger *Natural Frequencies Help Older Adults and People with Low Numeracy to Evaluate Medical Screening*. Med Decis Making 2009;29:368-371.
- Garcia-Retamero, R., U. Hoffrage *Visual representation of statistical information improves diagnostic inferences in doctors and their patients*. Soc Sci Med 2013;83:27-33.
- Hope, N., L. Rombauts *Can an educational DVD improve the acceptability of elective single embryo transfer? A randomized controlled study*. Fertil Steril. 2010; 94(2):489-95.
- Kennedy, A.D., M.J. Sculpher, A. Coulter et al. *Effects of decision aids for menorrhagia on treatment choices, health outcomes, and costs: a randomized controlled trial*. JAMA. 2002 Dec4;288(21): 2701-8.
- Stacey, D., C.L. Bennett, M.J. Barry et al. *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD001431.
- Kinnersley, P., A. Edwards, K. Hood et al. *Interventions before consultations for helping patients address their information needs*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004565.
- Shepherd, H.L., A. Barratt, L.J. Trevena et al. *Three questions that patients can ask to improve the quality of information physicians give about treatment options: a cross-over trial*. Patient Educ Couns. 2011 Sep;84(3):379-85.
- Peperstraten A. van, W. Nelen, R. Grol R et al. *The effect of a multifaceted empowerment strategy on decision making about the number of embryos transferred in in vitro fertilisation: randomised controlled trial*. BMJ. 2010 Sep 30;341:c2501.

Contact

e e.a.dancet@amc.uva.nl

Over Pompoen en ECV-implementatie

In deze editie van het NTOG presenteren we de POMPOEN- en de ECV-implementatie studie.

Postmenopauzaal bloedverlies kan een uiting zijn van onderliggende pathologie en de Nederlandse richtlijn is vooral gericht op het uitsluiten van een maligniteit. Echter wanneer een maligniteit is uitgesloten middels een endometriumbiopsie, is er geen consensus over de work-up bij een benigne uitslag van het endometriumbiopsie. De POMPOEN-studie onderzoekt middels een RCT of bij een benigne uitslag van het endometriumbiopsie aanvullend onderzoek nodig is.

Daarnaast presenteren we de afgeronde 'Uitwendige Versie Implementatiestudie' (external cephalic version, ECV). Op het afgelopen Gynaecologisch congres werden de resultaten van deze studie gepresenteerd. Een uitwendige versie van stuitligging naar hoofdligging is een bewezen effectieve methode om een stuitligging bij de bevalling te voorkomen en wordt dan ook geadviseerd in richtlijnen voor gynaecologen en verloskundigen. Echter het percentage zwangeren dat een uitwendige versie laat uitvoeren ligt rond de 70%, en met een slagingspercentage van 40% wordt maar bij 28% van de zwangerschappen met een stuitligging het kind gedraaid. De ECV Implementatiestudie heeft getracht om zowel de belemmerende als faciliterende factoren voor uitwendige versie te identificeren. Daarnaast is gekeken met welke implementatiestrategie, voor zowel zorgverleners als patiënten, het aantal vrouwen met een stuitligging die een versieopgave ondergaan, verhoogd kan worden.

Heeft u een studie die voor de UNO in aanmerking komt? Aarzel niet contact met ons op te nemen!

Vriendelijke groeten,
Kai Mee Wong en Sabine Ensing

Kai Mee Wong e k.m.wong@amc.nl
Sabine Ensing e s.ensing@amc.nl

Lopende studie

POMPOEN



Volledige titel

POstMenoPauzaal bloedverlies ONderzoek.

Achtergrond

Postmenopauzaal bloedverlies komt in Nederland voor bij ongeveer 15.000 vrouwen per jaar en kan een signaal zijn van onderliggende pathologie. De Nederlandse richtlijn voor postmenopauzaal bloedverlies richt zich vooral op het diagnosticeren van een maligniteit van het endometrium. Als eerste stap wordt met transvaginale echoscopie de endometriumdikte gemeten; bij een endometriumdikte van meer dan 4 mm moet histologisch onderzoek worden verricht met behulp van een endometriumbiopsie (Pipelle). Wanneer hiermee een maligniteit is uitgesloten, is het onduidelijk of de work-up zou moeten worden voortgezet met een watercontrast echo en hysteroscopie of dat geen aanvullend onderzoek verricht hoeft te worden. Deze studie onderzoekt de kosten en effectiviteit van de verschillende strategieën bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies en een benigne uitslag van de Pipelle.

Vraagstelling

Is er een plaats voor watercontrastecho en hysteroscopie in de work-up van vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies en zo ja bij welke?

Studie opzet

Multicenter randomized controlled trial.

Studie populatie

200 patiënten met een eerste episode van postmenopauzaal bloedverlies, een endometriumdikte van ≥ 4 mm en een Pipelle met een benigne uitslag.

Interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd voor aanvullend onderzoek bestaande uit een poliklinische watercontrastecho en hysteroscopie, of een afwachterend beleid. Indien de patiënt een afwachterend beleid krijgt toegewezen, zal geen interventie worden verricht. Patiënten worden geïnstrueerd contact op te nemen met de gynaecoloog bij vaginaal bloedverlies. Follow-up vindt plaats na 12 maanden.

Uitkomstmaat

Recidief bloedverlies.

Stand van zaken

De studie startte april 2009 in drie centra en loopt inmiddels in twaalf centra in Nederland. Er zijn op dit moment 189 patiënten geïncludeerd.

Afgeronde studie

ECV Implementatie studie



Volledige titel

Dutch national implementation study of external cephalic version.

Achtergrond

3-4% van alle à terme zwangerschappen betreft een stuitligging en 80% hiervan bevalt per sectio caesarea. De uitwendige versie is een effectieve manier om het aantal à terme stuitliggingen terug te dringen en dien ten gevolge het sectio-caesarea-percentage te verlagen. Echter blijkt uit meerdere onderzoeken dat de implementatie van de uitwendige versie in Nederland suboptimaal is.

Vraagstelling

Welke van de twee ontwikkelde implementatiestrategieën is het meest effectief in het verhogen van het aantal patiënten dat een versiepoging ondergaat?

Studie opzet

Multicentrische cluster gerandomiseerde trial, uitgevoerd tussen 1 januari 2011 en 31 augustus 2012.

Studie populatie

24 regio's (VSV's). Na implementatie van de strategie werd gedurende negen maanden de zorg voor alle zwangere vrouwen met een eenling in stuitligging vanaf 32 weken amenorroeduur binnen een regio geëvalueerd.

Interventie

De 24 regio's werden gerandomiseerd over vier taken: strategie A, strategie B, strategie A+B en standaard zorg.

De twee implementatiestrategieën:

A: Patiënten folder en decision aid.

B: Eéndaagse nascholingscursus ter bevordering van kennis over stuitligging, uitwendige versie en het verbeteren van de counseling.

Vervolgens werden deze twee strategieën onderzocht volgens een factorieel design.

Resultaten

Noch strategie A, noch strategie B laat een significante verbetering zien van de primaire uitkomstmaat; de odds ratio voor het aantal patiënten dat een versie onderging ten opzichte van de standaard zorg was 1,4 (95% BI: 0,9-2,8) voor strategie A en 0,9 (95% BI: 0,5-1,5) voor strategie B. Opvallend is dat van de 616 vrouwen die geen versie ondergingen, 47% niet gecounseld was. Bij 10% van de vrouwen werd de stuitligging pas durante partu gediagnosticeerd. 145 van de 616 patiënten (24%) koos er voor

om geen versiepoging te ondergaan en de overige 119 patiënten (19%) hadden conform de landelijke richtlijn een contra-indicatie voor de uitwendige versie.

Conclusie

De landelijke implementatiestrategieën gericht op zorgverlener en cliënt hebben geen effect op het verhogen van het aantal versies bij stuitliggingen. Er zijn grote regionale verschillen met betrekking tot de implementatie van de uitwendige versie. Suboptimale implementatie is met name het gevolg van onvoldoende counseling door zorgverleners en onderdiagnostiek van stuitligging à terme.

Artikel

'In progress.'

Screening op cervixcarcinoom bij HIV-seropositieve vrouwen

drs. T.V. van der Zande *coassistent, afdeling Gynaecologie, AMC, Universiteit van Amsterdam*
 dr. W.M. Ankum *gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, AMC, Universiteit van Amsterdam*

Cervixcarcinoom is een aandoening die zich goed leent voor screening. Er bestaan voorstadia die relatief eenvoudig te ontdekken zijn en de progressie van deze voorstadia naar cervixcarcinoom verloopt over het algemeen langzaam. Daarnaast bestaat er voor deze voorstadia adequate behandeling ter voorkoming van cervixcarcinoom. Voor de algemene bevolking is daarom het bevolkingsonderzoek opgezet. Echter voor HIV-seropositieve vrouwen ligt dit anders. In plaats van elke vijf jaar een uitstrijkje wordt door de Nederlandse Stichting van HIV Behandelaren (NVHB) jaarlijkse cytologie aanbevolen. De huidige richtlijn¹ dateert uit 2010 en is gebaseerd op artikelen uit 1994 tot 2002. Uit deze artikelen komt naar voren dat HIV-seropositieve vrouwen een hogere prevalentie van oncogene HPV-infecties, meer progressie en minder regressie van cervicale dysplasie hebben. Om deze redenen wordt dit screeningsinterval ook in de rest van de wereld aanbevolen. Vanuit de vakgroep wordt gezien dat een groot deel van de HIV-seropositieve vrouwen jaarlijks wordt gescreend en ook jaarlijks een negatieve cytologie uitslag heeft. Het aantal ontdekte carcinomen is laag en hoewel het doel van screenen het voorkomen van carcinoom is, geeft dit wel een indruk over het risico dat deze vrouwen lopen. Hieruit rees de vraag of er wel evidence is voor het jaarlijks screenen van deze vrouwen en of het screeningsinterval niet verlengd zou kunnen/moeten worden.

Vraagstelling

Is er evidence voor het jaarlijks screenen op cervixcarcinoom bij HIV-seropositieve vrouwen?

Patient: Vrouwen die voor screening op cervixcarcinoom komen

Intervention: HIV-seropositieve vrouwen

Controle: HIV-seronegatieve vrouwen

Outcome: Incidentie cervicale dys-/neoplasie.

Zoekstrategie en Methoden

In PubMed werd de volgende search uitgevoerd op 11-02-2013:

("HIV Seropositivity"[Mesh] OR "HIV"[Mesh] OR

Human Immunodeficiency Virus[tiab] OR HIV[tiab]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] OR CIN[tiab] OR SIL[tiab]) AND ("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR screening[tiab]). De volgende limits werden toegepast: English, Dutch, 10 years.

Deze zoekopdracht leverde 166 hits op. Na het lezen van de titels en abstracts bleven er vijf artikelen over die goed genoeg aansloten bij de vraagstelling. Dit zijn allen cohortstudies, waarvan vier uit de Verenigde Staten en één uit Europa.

Bespreking

De minst recente studie is die van Harris et al.² Deze Amerikaanse studie heeft tussen 1994 en 1995, 855 HIV-seropositieve vrouwen en 343 HIV-seronegatieve vrouwen geïncludeerd van uit de Womens Interagency HIV Study (WIHS). De gemiddelde leeftijd was 36 jaar. 19% van de HIV-seropositieve vrouwen en 5% van de sero-negatieve vrouwen was geïnfecteerd met oncogene HPV. De vrouwen kregen elke zes maanden een cytologie- en een HPV-test. De driejaars cumulatieve incidentie van Squameuze Intraepitheliale Laesies (SIL) en Hooggradige SIL (HSIL) werd bepaald. De cumulatieve incidentie voor SIL bij HIV-seropositieve vrouwen was 6% en 31%, respectievelijk voor HrHPV-negatief en HrHPV-positief. Bij HIV-seronegatieve vrouwen was de cumulatieve incidentie voor HrHPV-negatief en HrHPV-positief, respectievelijk 5% en 11%. Gedurende de gehele follow-up van zeven jaar werd geen carcinoom ontdekt. De beperking van deze studie zit in het ontbreken van histologie. De auteurs achten de kans op gemiste laesies echter klein vanwege de frequente controle. Zij concluderen dat HIV-seropositieve vrouwen die HVP-negatief zijn een vergelijkbare driejaars incidentie voor SIL hebben als HIV-seronegatieve vrouwen die HPV-negatief zijn. Dit zou suggereren dat deze twee groepen hetzelfde screeningsinterval zouden kunnen hebben. De studie van Keller et al.³ is een vervolg van de eerste studie. Ook hier werden vrouwen vanuit de WIHS geïncludeerd, in totaal 420 HIV-seropositieve vrouwen en 279 HIV-seronegatieve

vrouwen met negatieve cytologie en negatieve HPV-test. De controle bestond uit halfjaarlijks cytologie en zo nodig histologie. Er werd gekeken naar de vijfjaars incidentie van SIL, HSIL en CIN2⁺ (Cervicale Intraepitheliale Neoplasie 2 of groter). Het resultaat van de eerste studie werd bevestigd. De cumulatieve vijfjaarsincidentie voor CIN2⁺ was vergelijkbaar, 6% voor HIV-seropositieve en 5% voor HIV-seronegatieve vrouwen. Daarnaast bleek de vijfjaarsincidentie voor CIN3 en HSIL ook vergelijkbaar. CIN3 0,5%/0,7% en HSIL 0,4%/0,3% voor respectievelijk HIV-seropositieve en HIV-seronegatieve vrouwen. Gedurende de gehele follow-up van negen jaar werd geen carcinoom ontdekt.

De studie van Heard et al.⁴ is een Europese studie waarbij voornamelijk naar de HPV-status van HIV+-vrouwen in Europa werd gekeken. Er werden 518 HIV+-vrouwen geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar. Zij ondergingen ook halfjaarlijks cytologie en zo nodig colposcopie/histologie. Er kwam geen CIN2⁺ voor bij persisterende HPV-negatieve, HIV-seropositieve vrouwen. De cumulatieve driejaarsincidentie voor CIN2⁺ bij HIV-seropositieve, HPV-positieve vrouwen was 4,6%. Er werd geen carcinoom ontdekt gedurende de follow-up van drie jaar. De auteurs concluderen dat de studie een langer screeningsinterval ondersteunt. Castle et al.⁵ heeft gekeken naar de incidentie van CIN2⁺ en HSIL bij HIV-seropositieve vrouwen met een negatieve HPV/cytologie-cotest. De vrouwen ondergingen in totaal drie keer een cotest. In een groep van 236 HIV-seropositieve vrouwen werd gedurende de follow-up geen CIN2⁺ ontdekt. Eén geval van HSIL werd ontdekt bij een vrouw waarbij de tweede cotest HPV-positief was. Ook deze studie ondersteunt het verlengen van het screeningsinterval.

HPV-status

Uit de voorgaande studies komt naar voren dat de HPV-status een belangrijke marker is om het risico op cervicale dys-/neoplasie bij HIV-seropositieve vrouwen te bepalen. De HPV-status is op dit moment echter nog lang niet altijd bekend. Wel worden er veel vrouwen gezien met herhaalde negatieve cytologie uitslagen. Massad et al.⁶ heeft gekeken naar de negatief-voorspellende waarde van opeenvolgende negatieve cytologie-uitslagen. Een totaal van 942 HIV-seropositieve vrouwen, met een negatieve cytologie-uitslag bij inclusie, werden geïnccludeerd en ondergingen elke zes maanden een uitstrijkje. Na 15 maanden ontwikkelde 8/942 (1%) vrouwen HSIL en na 39 maanden 40/942 (4%). Hieruit werd een negatief voorspellende waarde berekend variërend van 97,4% tot 99,6%, afhankelijk van de gekozen prevalentie (1-6%). Bij 539 vrouwen werden drie opeenvolgende negatieve cytologie-uitslagen gevonden. Hiervan werd bij 0/539 na 15 maanden HSIL gevonden en bij 10/539 (2%) na 39 maanden.

Tevens werd er bij 1% van deze groep CIN3 gevonden. Gedurende follow-up werd geen carcinoom ontdekt. Bij vrouwen met tien opeenvolgende negatieve cytologie-uitslagen werd gedurende de gehele follow-up geen HSIL gevonden. De auteurs concluderen dat het screeningsinterval bij HIV-seropositieve vrouwen, met drie of meer opeenvolgende negatieve cytologie-uitslagen, verlengd kan worden. Wel wordt er benadrukt dat vrouwen met abnormale cytologie-uitslagen in de voorgeschiedenis en vrouwen die behandeld zijn voor (voorstadia van) kanker, niet geïnccludeerd zijn in deze studie. De conclusie van deze studie is dus niet toepasbaar op deze groep vrouwen.

Conclusies en aanbevelingen

Bij HIV-seropositieve vrouwen met negatieve cytologie- en/of negatieve HPV-test werden in de literatuur driejaarsincidenties van HSIL en CIN2⁺ gevonden vergelijkbaar met die bij HIV-seronegatieve vrouwen. Tevens werd in alle studies geen carcinoom ontdekt, ondanks de lange follow-up duur van 3 tot wel 9 jaar. Ook bij HIV-seropositieve vrouwen met opeenvolgende negatieve cytologie uitslagen werd een lage incidentie van CIN2⁺ gevonden. Dit suggereert dat het screeningsinterval bij HIV-seropositieve vrouwen, met opeenvolgende negatieve cytologie-uitslagen en/of persisterende negatieve HPV-status, verlengd zou kunnen worden. De literatuur geeft aanleiding om de huidige richtlijn aan te passen. Een screeningsinterval van drie jaar bij deze specifieke doelgroep lijkt verantwoord.

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV, hoofdstuk 13 *Screening van HIV-patiënten op anogenitale maligniteiten*, 2010. Beschikbaar via: www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdpagina.
2. Harris, T.G., R.D. Burk & J.M. Palefsky *Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results*. JAMA 2005; 293(12):1471-6.
3. Keller, M.J., R.D. Burk & X. Xie *Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection*. JAMA 2012; 308(4):362-9.
4. Heard, I., H.A. Cubie & D. Mesher *Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive*. BJOG 2013; 120(1):41-9.
5. Castle, P.E., B. Fetterman & N. Poitras *Safety against cervical precancer and cancer following negative human papillomavirus and Papanicolaou test results in human immune-deficiency virus-infected women*. Arch Intern Med. 2012;172(13):1041-3.

6. Massad, L.S., G. D'Souza & F. Tian *Negative predictive value of pap testing: implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus*. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):791-7.

Samenvatting

De voorstadiën van cervixcarcinoom zijn door middel van cytologie vroeg te ontdekken en er is een goede behandeling voor. Derhalve worden vrouwen gescreend in het bevolkingsonderzoek. Bij HIV⁺-vrouwen ligt het anders, omdat deze vrouwen een hogere prevalentie van oncogene HPV-infecties, meer progressie en minder regressie van cervicale dysplasie hebben. HIV⁺-vrouwen ondergaan nu jaarlijks een uitstrijkje. Deze PICO bespreekt vijf artikelen die laten zien dat er een vergelijkbaar risico op cervicale dysplasie is voor HIV⁺- en HIV⁻-vrouwen, indien de HIV⁺-vrouwen herhaaldelijk een negatief uitstrijkje hebben of de HrHPV test persistent negatief is. De uitkomst van deze PICO pleit er voor om het screeningsinterval in deze groep vrouwen te verlengen.

Trefwoorden

HIV-seropositieve vrouwen, cervixcytologie, screeningsinterval, cervixdys-/neoplasie

Summary

Cervical precancer can be diagnosed early through cytology and adequate treatment is available.

Therefore women participate in the national screening program. However this is different for HIV seropositive women. They undergo cervical cytology every year, because they have a higher prevalence of oncogenic HPV infections, more progression and less regression of cervical dysplasia. This PICO discusses five studies that show a similar risk of cervical precancer among HIV seropositive and HIV seronegative women, in case of repetitive negative cytology results or persistent negative HrHPV test results. The outcome of the PICO advocates expanding the current screening interval for women in this particular group.

Keywords

HIV seropositive women, cervical cytology, screening interval, cervical dys-/neoplasie

Correspondentieadres

dr. W.M. Ankum, afdeling Gynaecologie en Obstetrie, AMC Amsterdam
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam
e w.m.ankum@amc.uva.nl

Waarde van beeldvorming van de thorax bij de workup van het endometriumcarcinoom

dr. Sjors Coppus
s.coppus@obgyn.umcn.nl

*Amkreutz LC, Mertens HJ, Nurseta T, Engelen MJ, Bergmans M, Nolting E, van Gorp T, Kruitwagen RF.
Gynecol Oncol 2013
[Epub ahead of print]*

Beeldvorming van de thorax wordt aangeraden in de diagnostische workup van het endometriumcarcinoom. Doel van de huidige studie was de incidentie van longmetastasen te bepalen bij vrouwen met een endometriumcarcinoom en de waarde van preoperatieve thorax beeldvorming te bepalen. Hiervoor werden in een vijftal Limburgse ziekenhuizen de vrouwen geïdentificeerd die tussen 2002 en 2010 met een endometriumcarcinoom werden gediagnosticeerd. In totaal werden 784 vrouwen geïnccludeerd. Follow-up bestond uit tenminste twaalf maanden. Van de 784 vrouwen ondergingen er 541 (69%) beeldvorming. In totaal werden bij elf vrouwen (1,4%) afwijkingen verdacht voor longmetastasen gezien. In acht vrouwen waren de longmetastasen gerelateerd aan het endometriumcarcinoom, resulterend in een incidentie van 1,0% (95% CI 0,3-1,7%). Al deze acht vrouwen hadden een hoogrisico-endometriumcarcinoom (sereus, clear cell, of slecht gedifferentieerd endometrioid). Het percentage longmetastasen bij de hoogrisicocarcinomen bedroeg 4,1% (95% CI 1,9-8,3%). Longmetastasen werden niet gevonden bij vrouwen (n=566) met een graad I of graad II endometrioid endometriumcarcinoom. De auteurs concluderen dat de incidentie van longmetastasen bij het endometriumcarcinoom laag is, en dat deze data suggereren dat het mogelijk kosteneffectiever is bij de vrouwen met een laag risico endometriumcarcinoom beeldvorming van de thorax achterwege te laten.

Fathers with PTSD and depression in pregnancies complicated by preterm preeclampsia or PPRM

dr. Willibrord Weijmar Schultz
w.c.m.weijmar@umcg.nl

Een depressie treft ongeveer 12% van de vrouwen tijdens hun zwangerschap en 7% na de bevalling, terwijl een posttraumatische stress-stoornis (PTSS) na een bevalling optreedt bij 1-2% van de vrouwen. Hierdoor wordt niet alleen het welzijn van deze vrouwen geschaad, maar ook de hechting tussen moeder en kind en de relatie met de partner. In tegenstelling tot wat algemeen gedacht wordt kan de geboorte van een kind ook leiden tot psychische problemen en psychiatrische aandoeningen bij de vader. Het psychisch welzijn van beide ouders kan van invloed zijn op de ouder-kindrelatie en het gedrag en de emotionele ontwikkeling van het kind.

De onderzoekers stelden zich tot doel door middel van een prospectief longitudinaal onderzoek de prevalentie van, en de risicofactoren voor, PTSS na de bevalling en depressie te evalueren bij partners van vrouwen met pre-eclampsie (PE) en vrouwen met voortijdig gebroken vliezen (PPROM) en vergeleken dit met ongecompliceerd verlopende zwangerschappen. Tevens zochten zij naar een relatie tussen de symptomen bij vrouwen en de symptomen bij hun partners.

Tijdens de zwangerschap (t1) was de prevalentie 6% (PTSS) en 4% (depressie) voor de partners van de patiënten, en 0% (PTSS) en 3% (depressie) voor de partners van vrouwen zonder zwangerschapscomplicaties. Zes weken na de bevalling (t2) was de prevalentie 3% voor PTSS en 5% voor depressie onder de partners van patiënten, en 0% voor zowel PTSS als depressie voor de partners in de controlegroep. In tegenstelling tot de verwachtingen, werden geen significante verschillen gevonden tussen partners van patiënten en partners in de controlegroep (t1: $p = 0,28$ voor PTSS en $p = .34$ voor depressie; t2: $p = 0,08$ voor PTSS en $p = 0,31$ voor depressie). Voor partners van patiënten was de correlatie tussen de PTSS en depressie somscores 0,48 ($p < 0,001$) op t1 en .86 ($p < 0,001$) op t2. Daarnaast was de correlatie tussen de somscores van vrouwen en hun partner op de PTSS- en depressievragenlijsten laag en niet significant tijdens de zwangerschap, maar sterk na de bevalling (PTSS: $r = 0,62$, $p < 0,001$; depressie: $r = 0,59$, $p < 0,001$). Voor partners van patiënten bleken symptomen van PTSS en

Stramrood CAI, Doornbos B, Wessel I, Van Geenen M, Aarnoudse JG, Van den Berg PP, Weijmar Schultz WCM, Van Pampus MG. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 653-661.

depressie op t2 samen te hangen met symptomen van PTSS en depressie op t1, PTSS en depressie bij de vrouw op t2, en met een kortere zwangerschapsduur op moment van bevallen, perinatale sterfte en hogere leeftijd van de partner. Deze bevindingen pleiten, in elk geval bij PE en PPROM, voor een systeemgerichte aanpak met niet alleen aandacht voor het welzijn van de nieuwe moeder maar ook voor dat van haar partner.

Toward personalized sexual medicine (Part 1): integrating the 'dual control model' into differential drug treatments for hypoactive sexual desire disorder and female sexual arousal disorder

dr. Willibrord Weijmar Schultz
w.c.m.weijmar@umcg.nl

Uitgaande van de arbitraire hypothese dat verminderd seksueel verlangen veroorzaakt kan worden 1) door een relatieve ongevoeligheid van het brein voor seksuele prikkels of 2) door een verhoogde activiteit van seksueel remmende mechanismen, werden door de auteurs van bovengenoemde artikelenreeks twee nieuwe farmacologische behandelmethoden ontwikkeld om 'on demand' te gebruiken. In het geval van relatieve ongevoeligheid van het brein voor seksuele prikkels is dat Lybrido: een combinatie van testosteron sublinguaal en een phosphodiesterase type 5 remmer (PDE5i). Is er sprake van verhoogde activiteit van seksueel remmende mechanismen, dan wordt een combinatie van testosteron sublinguaal (T) maar nu met een 5-hydroxytryptamine1A receptor agonist (5-HT1Ara) voorgeschreven. Ongeacht de hoeveelheid circulerend testosteron in het plasma verhoogt 0,5 mg testosteron (sublinguaal) de gevoeligheid van het brein voor seksuele prikkels. Het uiteindelijke effect hiervan op het seksuele gedrag hangt, aldus de auteurs, af van de seksuele motivatie van het individu. Vrouwen die weinig gevoelig zijn voor seksuele prikkels kunnen door T + PDE5i worden gestimuleerd. Vrouwen die overmatig geremd zullen vanuit de prefrontale hersenschors worden dankzij 5-HT1ara tijdelijk minder remmingen onder vinden.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd crossoverdesignstudie werden zowel beide combinatiepreparaten als een placebo on-demand voorgeschreven. De studiegroep bestond uit 56 pre- en postmenopauzale vrouwen met HSDD en relatieve ongevoeligheid voor seksuele prikkels. Psychofysiologische metingen werden per medicijn gedurende de eerste week door de vrouwen zelf verricht in de thuissituatie. Daarbij werd gebruik gemaakt van zelf controleerbare, ambulante apparatuur (Vaginal Pulse Amplitude). De opgeslagen gegevens werden later door de onderzoekers geanalyseerd. In de drie aansluitende weken konden de proefpersonen per medicatie ad libitum experimenteren met de medicatie en hielden zij daarover een dagboek bij. In een tweede onderzoek werden 54 vrouwen op basis van hun respons gedurende blootstelling aan PDE5i verdeeld in een groep licht geremd (n=26) en een groep sterk geremd (n=28). Bij meting onder dezelfde condities als in de gerandomiseerde studie vertoonden de vrouwen in de sterk geremde groep een uitgesproken verbetering in hun seksuele functioneren als reactie op de behandeling met T + 5HT1ara in vergelijking tot de behandeling met placebo of T + PDE5i. De auteurs concluderen dat de resultaten voor beide behandelregimes zowel naar fysiologische als subjectieve maatstaven veelbelovend zijn. De bijwerkingen waren gering en voornamelijk van de PDE5i component afkomstig.

De kans dat deze geneesmiddelen voor de indicatie HSDD zullen worden geaccepteerd door de FDA is vrij groot omdat het gebruik 'on demand' tegemoet komt aan het bezwaar van langdurig androgeen gebruik met alle mogelijke bijwerkingen van dien. Dit laat onverlet dat het farmacologisch faciliteren van de seksuele opwindbaarheid en het seksuele verlangen alleen zinvol zal zijn wan-

neer er bij de behandeling ook aandacht voor psychologische- en relationele factoren is. Wanneer een vrouw overwegend negatieve seksuele ervaringen heeft of nog maar weinig positieve ervaringen, zullen er namelijk weinig stimuli zijn die gevoelens van opwindning of zin kunnen oproepen. En binnen een overwegend negatieve relationele context zal de vrouw zich moeilijk kunnen openstellen en motiveren voor seksuele prikkeling. Van farmacologisch stimuleren van de seksuele opwindbaarheid valt dan weinig of geen effect te verwachten. De constatering, dat het uiteindelijke effect van deze medicatie op het seksuele gedrag afhangt van de seksuele motivatie van het individu, bergt het gevaar in zich dat de vrouw bij uitblijven van effect van de behandeling wordt opgezadeld met een nog groter schuldgevoel omdat het probleem aan haar motivatie zou liggen. Dit vormt nog eens een extra reden om in geval van verminderd seksueel verlangen het stel in plaats van de vrouw alleen te behandelen en bij de behandeling het PLISSIT-model aan te houden. Dit model biedt ruimte voor medisch-farmacologische interventies maar wel ingebed in partnerrelatietherapeutische, sekstherapeutische en cognitieve interventies.

*Bloemers J, Van Rooij K, Poels P,
Goldstein I, Everaerd W, Koppe-
schaar H, Chivers M, Gerritsen J,
Van Ham D, Olivier B and Tuiten A.
J Sex Med 2013;10:791-809*

Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking

dr. J.J. Duvekot *perinatoloog*



Recent kreeg ik het verzoek om een uitgave te recenseren van een boek dat al in 2008 verscheen. Tot nu toe had ik nog niet van het bestaan van dit boek gehoord, maar het onderwerp handelt in feite wel over een belangrijk onderdeel van ons vak. Na enige aarzeling ben ik na lezing ervan zo onder de indruk geraakt van dit boek, dat ik graag mijn recensie met u wil delen.

Onder de bezielende leiding van een drietal specialisten op seksuologisch gebied, Woet Gianotten, Greet Meihuizen-de Regt en

Nel van Son-Schoones is namelijk een meesterwerk ontstaan. Een groot aantal specialisten, 64 in getal en veelal van naam, hebben meegewerkt aan de verschillende hoofdstukken. Hoewel het meestal niet mijn gewoonte is om zo direct zo met de deur in huis te vallen, moet ik dit keer echt eerst mijn enthousiasme over het boek aan u kwijt. Als u iets wilt weten over algemene seksuologie, seksuologie bij tal van aandoeningen en het voorkomen van seksuologische problemen bij het ontstaan van (chronische) ziekten, mag dit boek niet in uw boekenkast ontbreken. Het is het Nederlands handboek voor de seksuologie. Genoeg loftuitingen nu en over naar de omschrijving. Het boek is fraai ingebonden en bevat 663 pagina's. De illustraties, deels in kleur, zijn helder en geven een praktische omlijsting van de tekst. Qua inhoud is de tekst verdeeld over zes modules, die eerst de algemene seksuologie en stoornissen daarvan behandelen, en daarna overgaan op specifieke ziektebeelden en de gevolgen daarvan voor de seksuele beleving.

De eerste module over *algemene seksuologie* en het tweede over *stoornissen* zou voor medisch studenten en dus alle artsen verplichte kost moeten zijn. Het is helder geschreven, fraai geïllustreerd en met voorbeelden omlijst.

Module drie, het omvangrijkste deel van het boek, handelt heel systematisch over twintig specifieke (chronische) *ziekten*, ondermeer kanker, en de seksualiteit hieromheen. Per ziektebeeld wordt ingegaan op het ziektebeeld zelf, de invloed ervan op het seksueel functioneren en de hieruit voortvloeiende

disfuncties. Zoals overal in het boek, ook hier weer fraaie en illustratieve voorbeelden.

De vierde module gaat over alle mogelijke vormen van *behandeling*: van praten tot operatieve interventies.

Een mooie module vormt ook die over alle aspecten die met *voortplanting* te maken hebben: van fertiliteit en anticonceptie tot zwangerschap en de bevaling. Het hoofdstuk over *erfelijkheid* is wat mij betreft een van de mooiste van het boek. Het legt de allerlei aspecten van erfelijkheid zo eenvoudig en doeltreffend uit, dat u na lezing hiervan weer volledig bij bent. Voor de algemeen gynaecoloog zijn met name de hoofdstukken in deze module erg praktisch en goed toe te passen in onze dagelijkse praktijk.

De zesde en laatste module behandelt *preventie, zorg en beleid*. Aandoenlijk zijn de voorbeelden in de hoofdstukken over zorgafhankelijke patiënten en hun seksualiteit.

Het register lijkt in eerste instantie wat te summier, maar als ik echt probeer te vinden of er iets niet in staat, lukt dat niet. De verklarende woordenlijst is vooral voor leken en niet-medici bedoeld.

Tenslotte is de opzet en inhoud van het boek in overleg met een klankbordgroep van inhoudsdeskundigen vormgegeven.

Achterin het boek zit ook nog een CD-rom met videofragmenten, foto's, powerpointbestanden, folders, brochures, casuïstiek en aanvullende informatie. Wat op de CD-rom staat kan nog een boek vullen en bevat voor de seksuologisch hulpverlener veel praktische schema's en overzichten.

Samenvattend: het betreft een zeer volledig handboek dat in feite niet alleen seksualiteit in combinatie met ziekte en beperkingen beschrijft maar ook veel wetenswaardigheden over algemene seksuologie en behandeling van seksuele stoornissen heeft te melden. Het boek kan qua wetenschap nog jaren mee en hoort eigenlijk thuis in de kast van elke assistent (in opleiding) en gynaecoloog. Opnieuw hoeft u het voor de prijs niet te laten want het boek kost u maar ongeveer 80 euro.



Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking.

Redactie: W.L. Gianotten, M.J. Meihuizen-de Regt en N. van Son-Schoones. ISBN 9789023244059