



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2014

**Vruchtwaterembolie: een zeer zeldzame levensgevaarlijke
complicatie van de zwangerschap.
Incidentie, uitkomst, risicofactoren, beleid**

Elise Landuyt

Promotor: Prof. Dr. Kristien Roelens

Co-promotor: Dr. Griet Vandenberghe

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2014

**Vruchtwaterembolie: een zeer zeldzame levensgevaarlijke
complicatie van de zwangerschap.
Incidentie, uitkomst, risicofactoren, beleid**

Elise Landuyt

Promotor: Prof. Dr. Kristien Roelens

Co-promotor: Dr. Griet Vandenberghe

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

Voorwoord

Langs deze weg wil ik iedereen bedanken die geholpen heeft bij de totstandkoming van deze masterproef.

Vooreerst het ganse kinderopvangteam: tante Kathelijne, oma Wilma, opa Chris, schoonzus Lies, Katrien en Gio. Ook dochtertje Ceciliatje verdient een bloemetje omdat mama zo vaak geen aandacht had voor haar. Al vond ze het waarschijnlijk niet zo erg om steeds opnieuw voor de televisie gezet te worden en naar 'My little pony' te kijken.

Mijn promotor prof. Kristien Roelens en co-promotor dr. Griet Vandenberghe wil ik hierbij bedanken voor de goeie begeleiding en hun begrip in een moeilijke periode.

Maar de grootste bedanking gaat uit naar mijn man Arne, die het toch altijd maar verdraagt dat ik nergens tijd voor heb (ook niet om op te ruimen) en mij steunt in alles wat ik doe.

Hartelijk bedankt!

Inhoudsopgave

1. Abstract	1
2. Inleiding	3
3. Methodologie	5
4. Resultaten.....	9
4.1 Definitie.....	9
4.2 Pathofysiologie	11
4.3 Incidentie.....	13
4.4 Uitkomst.....	16
4.4.1 Mortaliteit bij moeder en kind	16
4.4.2 Morbiditeit na een vruchtwaterembolie	19
4.5 Risicofactoren.....	21
4.5.1 Keizersnede	23
4.5.2 Instrumentele verlossing.....	23
4.5.3 Maternale leeftijd \geq 35jaar	23
4.5.4 Placenta previa.....	24
4.5.5 Inductie van arbeid.....	24
4.5.6 Besluit.....	25
4.6 Beleid	25
4.6.1 Diagnose	25
4.6.1.1 Symptomen en tekenen.....	26
4.6.1.2 Differentiaal diagnose	27
4.6.1.3 Labo.....	28
4.6.2 Behandeling	29
4.6.3 Protocol	32
4.6.4 Autopsie.....	34

5. Discussie	36
6. Conclusie.....	41
7. Referenties	43

Overzicht figuren en tabellen

Figuur 1: Flowchart database onderzoek naar publicaties over vruchtwaterembolieën.....	7
Figuur 2: Pathofysiologie vruchtwaterembolieën volgens Clark (1)	12
Figuur 3: Protocol volgens Rath et al. (2).....	33
Tabel 1: Incidentie: aantal vruchtwaterembolieën per 100 000 geboortes	14
Tabel 2: Case fatality rate bij moeder als gevolg van vruchtwaterembolieën	16
Tabel 3: Perinatale mortaliteit bij vruchtwaterembolieën	17
Tabel 4: Maternale mortaliteitsratio voor vruchtwaterembolieën.....	18
Tabel 5: Twee onderzoeken naar maternale morbiditeit bij vruchtwaterembolieën.....	20
Tabel 6: Twee onderzoeken naar neonatale morbiditeit bij vruchtwaterembolieën	21
Tabel 7: Risicofactoren voor vruchtwaterembolieën	22
Tabel 8: Vroege symptomen en tekenen die kunnen optreden bij vruchtwaterembolieën.....	26

Lijst met afkortingen

AFE	Amniotic Fluid Embolism
APDC	Admitted Patient Data Collection
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
CEMD	Confidential Enquiry into Maternal Deaths
CIH	Canadian Institute for Health
CMACE	Centre for Maternal and Child Enquiries
CNEMM	Comité national d'experts sur la mortalité maternelle
DIC	Diffuus intravasculaire coagulopathie
DMMC	Dutch Maternal Mortality Committee
HPMCCH	Henan Provincial Maternal and Child Care Hospital
ICD	International Classification of Diseases
INOSS	International Obstetric Surveillance System
LEMMoN	Landelijke studie naar Etnische determinanten van Maternale Morbiditeit in Nederland
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NSW	New South Wales
PEEP	Positieve Eind Expiratoire Druk
SIRS	Systemische Inflammatoire Respons Syndroom
SPE	Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie
TEE	Transoesofagale Echocardiografie
UKOSS	United Kingdom Obstetric Surveillance System
VK	Verenigd Koninkrijk
VSA	Verenigde Staten van Amerika

1. Abstract

Inleiding: Een vruchtwaterembolie is een zeldzame, maar zeer ernstige complicatie bij de bevalling, gekenmerkt door cardiopulmonaire collaps en diffuus intravasale coagulopathie. De pathofysiologie is nog niet verklaard maar zou te maken hebben met een systemische inflammatoire respons bij gevoelige personen als reactie op de influx van vruchtwater en foetale componenten. In deze masterproef wordt de stand van zaken betreffende definiëring, werkingsmechanisme, incidentie, uitkomst, risicofactoren en beleid besproken.

Methodologie: De informatie gebruikt in deze literatuurstudie is voornamelijk afkomstig van publicaties gevonden via de wetenschappelijke database PubMed. Voor het cijfermateriaal en definities werd ook gebruik gemaakt van de websites en jaarrapporten van (inter)nationale initiatieven en organisaties zoals UKOSS, INOSS, NIS, CNEMM, SPE en EURO-PERISTAT.

Resultaten: Een standaarddefinitie is er niet, maar de triade hartstilstand (of hypotensie), hypoxie en coagulopathie vormen de basis van de diagnose. Variaties komen echter voor en bepaalde symptomen kunnen later (of niet) optreden. Huidige inzichten betreffende de pathofysiologie gaan in de richting van een systemisch inflammatoire oorzaak. Het idee van een fysische obstructie van de maternale vasculatuur door vruchtwater is verlaten. Cijfers over incidentie en uitkomst zijn beperkt en moeilijk vergelijkbaar tussen regio's. De aandoening blijkt uiterst zeldzaam met een hoge mortaliteit en morbiditeit voor zowel moeder als kind. Uit studies blijkt dat keizersnede, instrumentele verlossing, hogere leeftijd van de moeder, inductie van de arbeid en placenta previa de voornaamste risicofactoren zijn. De aanpak van een vruchtwaterembolie is voornamelijk supportief en vereist ingrijpende maatregelen zoals intubatie en toediening van bloedproducten tot in uiterste gevallen extracorporale membraan oxygenatie.

Discussie: De zeldzaamheid en ernst van vruchtwaterembolieën maken degelijk onderzoek moeilijk realiseerbaar. Toch is het catastrofale karakter van deze aandoening voldoende reden om hierin te investeren. Initiatieven zoals INOSS en de AFE Patiënt Registry zijn veelbelovend. Zij streven naar een uniforme methodiek en registratie van vruchtwaterembolieën met de bedoeling onderbouwde kennis op te doen die kan leiden tot een betere quality of care.

Conclusie: Een vruchtwaterembolie is een zeer ernstige obstetrische complicatie die gelukkig slechts zelden optreedt. De incidentie blijft relatief stabiel omdat er voorlopig geen mogelijkheden zijn tot preventie van deze aandoening. Een lagere mortaliteit en morbiditeit kan echter wel nagestreefd worden. Daarom moet er ingezet worden op een betere aanpak eens de vruchtwaterembolie opgetreden is. Een goede kennis onder verloskundigen over vruchtwaterembolieën, die hen in staat stelt de symptomen tijdig te herkennen en de behandeling te initiëren, is hier van essentieel belang. Het opstellen van een uniform protocol kan nuttig zijn als leidraad. Daarnaast is extra onderzoek naar de pathofysiologie aan te bevelen omdat kennis hierover kan leiden tot een betere behandeling.

2. Inleiding

Een vruchtwaterembolie is een obstetrische complicatie reeds beschreven in 1926, maar de term werd inhoudelijk door de jaren heen aangepast. In essentie komt het erop neer dat tijdens of kort na de bevalling vruchtwater in de bloedsomloop van de vrouw terecht komt en dit aanleiding geeft tot levensbedreigende cardiovasculaire, respiratoire, neurologische en hematologische reacties (3, 4). Ook al is deze complicatie zeer zeldzaam, toch is ze een belangrijke oorzaak van maternaal sterven (5). Statistisch komt ze na hypertensieve en cerebrovasculaire oorzaken van moedersterfte en voor longembolieën en hemorragieën (6). De incidentie schommelt tussen 1,9/100 000 en 6,1/100 000 bevallingen met een belangrijke maternale en perinatale mortaliteit en morbiditeit (7). Risicofactoren zijn onder andere inductie van arbeid, keizersnede, oudere leeftijd van de moeder en abnormaliteiten van de placenta (8, 9). De aanpak van een vruchtwaterembolie is nog steeds hoofdzakelijk supportief en bestaat uit een snelle herkenning en reactie met cardiopulmonaire reanimatie, behandeling van de coagulopathie en bloedtransfusies indien nodig (10). Ook een snelle geboorte is essentieel voor de overleving van zowel moeder als kind (2).

Over de pathofysiologie is er nog geen eenduidigheid. Vooral oudere publicaties houden het op een vruchtwaterembolie in de letterlijke betekenis van het woord. Dit is een mechanische obstructie van de pulmonale circulatie door foetaal materiaal in vruchtwater. Aangezien die fysische obstructie niet steeds teruggevonden wordt en klinische symptomen als diffuus intravasale coagulopathie (DIC) en neurologische reacties niet typisch zijn voor longembolen werd in de 2^e helft van de 20^{ste} eeuw dit concept verlaten en gedacht aan een mogelijke invloed van het immuunsysteem (11). Initieel vermoedde men een soort anafylactische reactie op vruchtwater en werd zelfs getracht om de benaming vruchtwaterembolie te veranderen in ‘anaphylactoid syndrome of pregnancy’ (12). Hierop kwam snel kritiek omdat er geen bewijs was van mastcel degranulatie als initiator van vruchtwaterembolieën, waardoor de term in onbruik raakte (11, 13). Andere artikels zien excessieve complementactivatie als een mogelijke verklaring voor vruchtwaterembolieën (14, 15). Recent concentreert men zich op de mogelijkheid van een reactie vergelijkbaar met het systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS) (1).

Vanwaar mijn interesse voor dit thema? Het catastrofale karakter van vruchtwaterembolieën samen met de weinige kennis hierover, maken dit onderwerp tot een interessante uitdaging

voor een masterproef. Ook het feit dat vruchtwaterembolieën voorkomen in situaties die eigenlijk een blijde gebeurtenis horen te zijn, maakt dit onderwerp bijzonder. Vruchtwaterembolieën behoren tot het domein van de verloskunde. De verloskunde verschilt kenmerkend van de meeste andere domeinen binnen de geneeskunde aangezien zwangerschap en bevallen niet gaan om ziekte, maar om een natuurlijke gebeurtenis die hoort bij het leven en die daarenboven, vooral in onze Westerse wereld, vaak een bewuste keuze is. Mortaliteit of blijvende morbiditeit wordt dan ook niet geaccepteerd.

Complicaties tijdens zwangerschap en bevalling zijn echter steeds mogelijk. Maar zelden zijn deze zo catastrofaal als bij een vruchtwaterembolie, waar het leven van zowel de moeder als de baby in gevaar komt. Deze complicatie is echter zo zeldzaam dat er maar weinig over geweten is, laat staan eenstemmigheid over is (16). In deze masterproef wil ik dan ook kritisch ingaan op de huidige inzichten omtrent dit verschijnsel.

Meer bepaald zijn dit de gekozen onderzoeksvragen:

- 1) Hoe worden vruchtwaterembolieën gedefinieerd?
- 2) Wat is de pathofysiologie?
- 3) Wat is de incidentie van vruchtwaterembolieën?
- 4) Wat is de mortaliteit en morbiditeit van vruchtwaterembolieën bij moeder en kind?
- 5) Welke factoren verhogen het risico op een vruchtwaterembolie? Zijn deze risico's te voorkomen?
- 6) Wat zijn de symptomen en tekens van een vruchtwaterembolie? Wat is de aanpak?

In deze masterproef worden verschillende onderzoeken en cijfers over wereldwijde en Europese incidentie naast elkaar gelegd. Zo wordt onderzocht of de incidentie en mortaliteit van vruchtwaterembolieën verschilt naargelang regio, hoe de registratie gebeurt en in hoeverre deze registratie gestandaardiseerd is.

3. Methodologie

Voor deze literatuurstudie werd gebruik gemaakt van de wetenschappelijke databank PubMed. Voor Europese en wereldwijde cijfers en lopende onderzoeken werd ook beroep gedaan op rapporten als deze van het UK Obstetric Surveillance System (UKOSS), Nationwide Inpatient Sample (NIS), Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM), Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) en EURO-PERISTAT. De meeste rapporten werden teruggevonden op de respectievelijke websites.

Interessante artikels werden naar de bibliotheek van het referentieprogramma EndNote gedownload en dit programma werd ook gebruikt voor het correct refereren in Vancouver stijl.

In PubMed werd de term '*amniotic fluid embolism*' ingegeven. Dit gaf 1216 resultaten. Daarom verfijnden we de zoekterm gebruik makende van de filters 'full text available', 'publication date < 10 years', 'humans' en de taalbeperkingen 'french' en 'english'. Dit reduceerde het aantal resultaten tot 213.

Om een algemeen beeld te krijgen van de stand van zaken betreffende vruchtwaterembolieën filterden we verder via 'review'. Dit leverde 44 resultaten op. Uiteindelijk werden 6 van deze reviews geschikt bevonden voor deze masterproef.

Voor het vinden van meer specifieke informatie over vruchtwaterembolieën, zoals cijfermateriaal, risicofactoren en beleid werden extra termen toegevoegd aan de basiszoekterm '*amniotic fluid embolism*'. Dit telkens met aanduiding van de filters 'full text available', 'publication date < 10 years', 'humans' en 'french' en 'english'.

Al deze gevonden publicaties werden beoordeeld op relevantie. Dit door overlopen van de titels en bij twijfel het lezen van het abstract. De bedoeling hiervan was enkel deze artikels te selecteren die vruchtwaterembolieën als basisonderwerp hadden of als belangrijk onderdeel.

- Voor de toevoeging '*definition*' leverde dit 3 resultaten op. Deze werden alle drie gebruikt in deze masterproef.

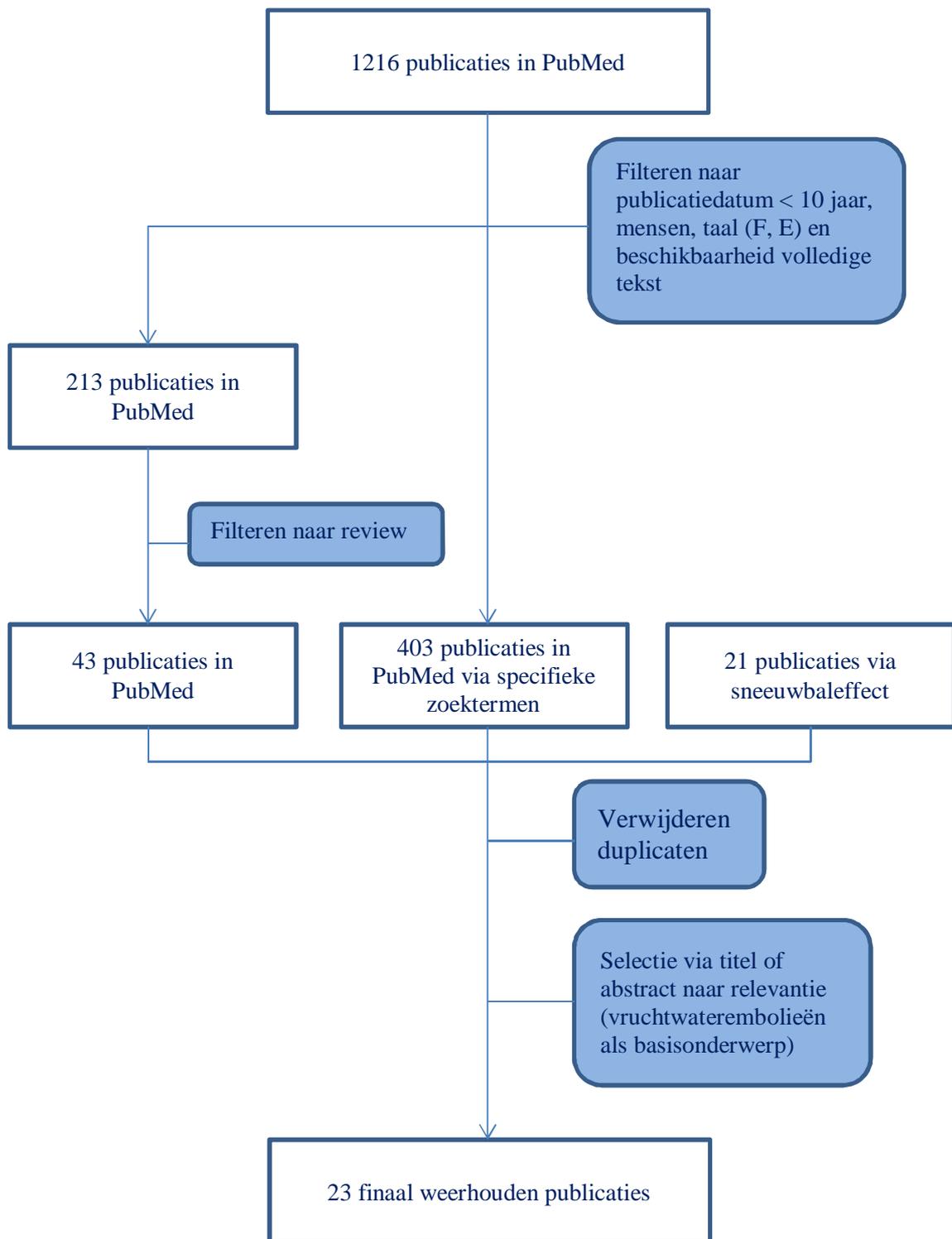
- Voor '*pathophysiology*': 52 resultaten, waarvan 4 weerhouden.

- Voor '*incidence*': 67 resultaten, waarvan 5 weerhouden

- Voor '*mortality rate*': 10 resultaten, waarvan 3 weerhouden.
- Voor '*case fatality rate*' 3 resultaten, waarvan 2 weerhouden.
- Voor '*morbidity*': 32 resultaten, waarvan 2 weerhouden.
- Voor '*risk factors*': 46 resultaten, waarvan 6 weerhouden
- Voor '*management*': 64 resultaten, waarvan 5 weerhouden.
- Voor '*treatment*': 126 resultaten, waarvan 2 weerhouden.

Hierbij werden vaak duplicaties aangetroffen en verwijderd uit de referentielijst. De geselecteerde artikels werden allemaal aandachtig gelezen en zo werden via het sneeuwbaaleffect nieuwe artikels gevonden. Deze werden opnieuw beoordeeld op relevantie. In dit laatste geval gold de publicatielimiet van 10 jaar niet.

Hieronder de samenvattende flowchart met de werkwijze voor het al dan niet weerhouden van artikels gevonden op PubMed. Dit enigszins gebaseerd op de flowchart van PRISMA(17).



Figuur 1: Flowchart database onderzoek naar publicaties over vruchtwaterembolieën

Een opmerking in verband met het cijfermateriaal. Als meerdere cijfers voor een bepaald land te vinden waren, dan werden de meest recente of meest onderbouwde weerhouden. Een belangrijke waarde werd gehecht aan cijfers verzameld via het INOSS systeem en meerbepaald UKOSS. De voorkeur ging naar incidentiecijfers, case fatality ratio's, maternale en perinatale mortaliteits- en morbiditeitsratio's. Ook werden cijfers bekomen via rapporten op de websites van de hiervoor vermelde instanties.

Voor ondersteuning van de analyse van de pathofysiologie en beleid bij vruchtwaterembolieën werd enkele keren gebruik gemaakt van meer gespecialiseerde publicaties uit het domein van de immunologie en anesthesie. Deze werden telkens gevonden via PubMed of Google Scholar met een preferentie voor reviews.

4. Resultaten

4.1 Definitie

Er is geen eenduidigheid over de definitie van een vruchtwaterembolie. Dit komt door de beperkte kennis over dit fenomeen. In de eerste helft van de 20^{ste} eeuw werd een vruchtwaterembolie beschreven als een fysische obstructie van de maternale longcirculatie door foetaal materiaal in vruchtwater, vandaar ook de naam ‘vruchtwaterembolie’. Nu moet deze obstructie niet meer per definitie aanwezig zijn. Vruchtwaterembolieën worden nu klinisch gediagnosticeerd na het optreden van de symptomen en na uitsluiten van andere oorzaken. Pathologisch wordt de diagnose nog vaak post-mortem geconfirmeerd bij aanwezigheid van foetaal materiaal in de maternale (long)circulatie. Dit dan niet zozeer om een fysische obstructie te bewijzen, maar als onderbouwing dat de oorzaak van collaps te maken kan hebben met influx van vruchtwater. Dit wordt ter discussie gesteld omdat uiteindelijk vruchtwater bij zeer veel vrouwen tijdens de bevalling in hun bloedsomloop terecht komt, maar er toch maar zeer weinig vruchtwaterembolieën optreden. Nadeel is natuurlijk ook dat een pathologische diagnose pas na de dood van de moeder gesteld kan worden, terwijl een vruchtwaterembolie overleven ook mogelijk is. Laboratoriumtesten om bij leven de diagnose vruchtwaterembolie te ondersteunen, zijn nog in de onderzoeksfase (5, 11, 18).

Het staat dus landen, gezondheidsinstellingen en onderzoekers vrij om de definitie van vruchtwaterembolie zelf in te vullen. Vaak worden binnen een land hiervoor afspraken gemaakt, maar niet tussen landen onderling. Zo zullen strenge criteria om te voldoen aan de diagnose vruchtwaterembolie leiden tot een lagere incidentie en lossere criteria tot het gemakkelijker stellen van diagnose. Uiteraard bemoeilijkt dit de vergelijkbaarheid van cijfers tussen landen onderling.

Veel landen of instellingen gebruiken de ICD-codes van het WHO als systematische manier van registreren. De invulling van de definitie vruchtwaterembolie ligt hierbij echter niet vast. Daarnaast wordt vaak zelf een definitie opgesteld.

Een voorbeeld is de Franse klinische definitie gebruikt in het ‘Rapport du Comité national d’experts sur la mortalité maternelle’ (CNEMM) (19):

“Een klinische diagnose voornamelijk gebaseerd op de aanwezigheid van 4 klinische symptomen:

- Begin van de symptomen tijdens de arbeid of keizersnede, of minder vaak na de geboorte*
- Plotselinge hypotensie gevolgd door cardiovasculaire shock of hartstilstand*
- Dyspneu met cyanose, agitatie of convulsies*
- Stollingsstoornissen: klinisch massieve hemorragie en diffuse intravasale stolling met secundaire fibrinolyse*

En met uitsluiting van andere mogelijke diagnoses.”

Een veel gebruikte definitie is deze toegepast door het UKOSS (9). Namelijk:

OFWEL een klinische diagnose van een vruchtwaterembolie (acute hypotensie of hartstilstand, acute hypoxie of coagulopathie in de afwezigheid van andere potentiële verklaringen voor de geobserveerde symptomen en tekens.)

OFWEL een pathologische diagnose (aanwezigheid van foetale squameuze cellen of haar in de longen.)

Het ‘ofwel – ofwel’-scenario van bovenstaande definitie is in principe niet goed gekozen omdat, zoals hiervoor uitgelegd, een pathologische diagnose op zich geen bewijs is van een vruchtwaterembolie. Deze wordt best ondersteund door de aanwezigheid van klinische symptomen passend bij vruchtwaterembolieën (1, 18).

Over het algemeen wordt aanvaard dat de triade hypoxie, hypotensie (of hartstilstand) en coagulopathie, bij uitsluiting van andere oorzaken, de basisvoorwaarden zijn voor de klassieke beschrijving van een vruchtwaterembolie (20).

De differentiaal diagnose bestaat uit:

Hemorragische shock, abruptio placentae, sepsis, longembolie, aspiratie van maaginhoud, eclampsie. Minder vaak ook: anafylaxie, toxische reactie op anesthetica, myocardinfarct, luchtembool, trombo-embolisch herseninfarct of hersenbloeding (21). Dit komt ook verder aan bod bij het hoofdstuk beleid.

4.2 Pathofysiologie

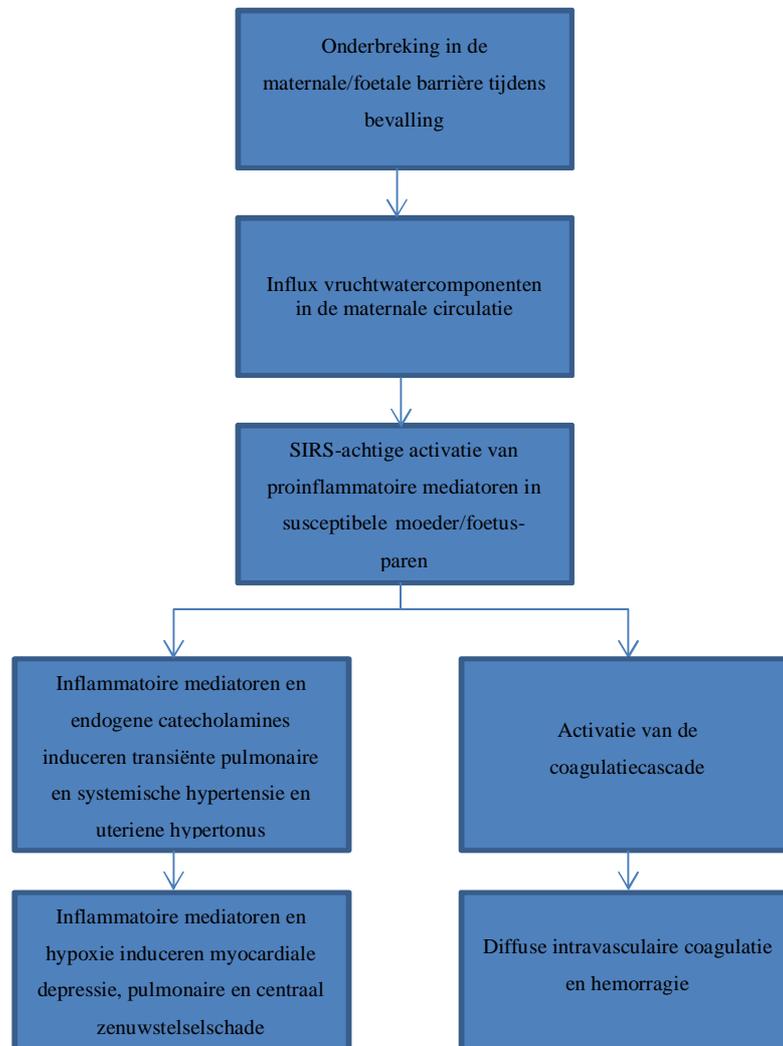
Zoals eerder vermeld, gaat er reeds een lange weg over de verklaring van het ontstaansmechanisme van vruchtwaterembolieën. Er is op dit vlak nog veel onderzoekswerk nodig en geen algemene overeenstemming. Emboolvorming, allergische en niet-allergische anafylaxie, complementactivatie, SIRS of combinaties werden allemaal overwogen als mogelijke oorzaken (11, 12, 14, 15, 18).

De hypothese van een fysische obstructie in de longen door vruchtwater werd jarenlang aangehouden. Dit vooral door het algemeen aanvaarden van de veronderstellingen van enkele auteurs in de eerste helft van de 20^{ste} eeuw. Slechts sinds de jaren '90 kwam het onderzoek opnieuw in een stroomversnelling met een verscheidenheid aan mogelijke werkingsmechanismes die steeds snel terug weerlegd werden (1, 12, 13, 21).

Het idee van (allergische en niet-allergische) anafylaxie blijft het moeilijkst te verwerpen. Dit is begrijpelijk aangezien anafylaxie gepaard gaat met gelijkaardige symptomen als een vruchtwaterembolie. Ook zou een groot deel van de vruchtwaterembolie-patiënten een allergische voorgeschiedenis hebben. Mastcel degranulatie wordt soms gezien bij autopsie, maar dit is niet steeds zo en kan ook secundair het gevolg zijn van de massieve complementactivatie die tijdens een vruchtwaterembolie kan optreden. Argumenten contra wijzen erop dat DIC geen typisch symptoom is voor anafylaxie, er nooit eerder een herhalingsrisico voor vruchtwaterembolieën werd gerapporteerd en huid- en mucosale symptomen niet typisch zijn voor vruchtwaterembolieën (2, 11, 12, 22).

Steeds meer wordt echter gesproken over een systemische inflammatoire reactie als oorzaak van vruchtwaterembolieën, te vergelijken met het systemisch inflammatoir respons syndroom (SIRS) zoals bij sepsis. Ook hier is het een abnormale host respons als gevolg van

blootstelling aan vreemde antigenen die primair verantwoordelijk is voor de klinische manifestatie. Clark werkte dit idee verder uit in onderstaand schema (1).



Figuur 2: Pathofysiologie vruchtwaterembolieën volgens Clark (1)

Zoals op de figuur weergegeven begint een vruchtwaterembolie met een breuk in de maternale/foetale barrière tijdens de bevalling. Op die manier kunnen foetaal materiaal (epitheelcellen, meconium, mucine, lanugo, vernix) en andere antigenische stimuli uit het foetaal compartiment (eventueel infectieus) samen met vruchtwater de maternale circulatie binnenkomen. Dit gebeurt ook bij probleemloze bevallingen en is dus nog niet oorzakelijk. Bij susceptibele personen echter kunnen deze elementen, net zoals bij SIRS, leiden tot een veralgemeende activatie van pro-inflammatoire mediators zoals platelet-activating factor,

cytokines, bradykinine, tromboxane, leukotriënen en arachidon zuur. Longen zijn hier erg gevoelig voor en dit kan acute longschade veroorzaken met dyspneu en hypoxie als gevolg. Deze inflammatoire elementen zullen samen met de vrijgestelde catecholamines leiden tot transiënt systemische en pulmonaire hypertensie. Ook een tijdelijke uteriene hypertensie wordt typisch geobserveerd bij vruchtwaterembolieën. De pulmonaire hypertensie zal, in tegenstelling tot wat gezien wordt bij longembolen, slechts korte tijd voortduren, waarna linkerhartfalen meer op de voorgrond komt te staan (met als oorzaak hypoxie of rechtstreeks door de inflammatoire mediators). Deze myocardiale depressie leidt tot verdere systemische hypoxie en bijgevolg ook schade aan het centraal zenuwstelsel (1, 20, 22)

Vaak wordt aangenomen dat procoagulantia zoals tissue factor en placenta-tromboplastine aanwezig in vruchtwater de oorzaak zijn van diffuus intravasculaire coagulopathie. Dit wordt betwist omdat de hoeveelheid hiervan te beperkt zou zijn om DIC te initiëren. Aannemelijker is dat ook pro-inflammatoire mediators bijdragen aan de veralgemeende activatie van de coagulatiecascade met DIC en hemorragie tot gevolg (1, 23, 24)

Waarom een vruchtwaterembolie niet bij iedereen optreedt, ondanks het feit dat influx van foetaal weefsel in de maternale circulatie een universeel gegeven is, is niet geweten. Dit zou kunnen te maken hebben met het antigeen op zich, de hoeveelheid of de susceptibiliteit van de vrouw. Daarnaast is er ook een veralgemeende immunosuppressie in de zwangerschap. Als deze abrupt gedesinhibeerd wordt door blootstelling aan inflammatoire cytokines kan dit bijdragen aan de ‘immunologische storm’ die optreedt bij vruchtwaterembolieën. Benson draait hierbij de vraag om en vraagt zich af hoe het mogelijk is dat zovele vrouwen de influx van vreemd foetaal materiaal wél kunnen verdragen (1, 11)?

Het gebrek aan kennis over de exacte pathofysiologie van vruchtwaterembolieën is één van de redenen waarom de behandeling van vruchtwaterembolieën nog steeds hoofdzakelijk symptomatisch is (zie hoofdstuk beleid).

4.3 Incidentie

Over het algemeen zijn er weinig cijfers te vinden over de incidentie van vruchtwaterembolieën. Ook kunnen de resultaten sterk verschillen tussen landen en analyses onderling. Uit de weerhouden cijfers bekomen wij in deze masterproef een range van 1,9/100

000 tot 6/100 000 gevallen. In tabel 1 worden incidenties uit verschillende landen en analyses vergeleken.

Tabel 1: Incidentie: aantal vruchtwaterembolieën per 100 000 geboortes

Land	Incidentie	Jaartallen	Aantal	Bron
Verenigd Koninkrijk	1,9 /100 000	2005-2010	72	UKOSS (7)
	1,9 /100 000	2005-2012	119	UKOSS (9)
Nederland	2,5 /100 000	2004-2006	9	LEMMoN study (7)
Australië (NSW)	3,3 /100 000	2001-2007	20	APDC (7, 25)
Canada	6,0 /100 000	1991 - 2001	180	CIH (7)
Verenigde Staten	5,5 /100 000	1999-2008	2226	NIS door Knight et al. (7)
	3,2/ 100 000	1999-2008	276	NIS door Kramer et al. (8)
Japan	5/100 000	Sinds 2003	50/jaar	Japanese AFE registry (18)

NSW = New South Wales, 1/3 van de geboortes in Australië; UKOSS= United Kingdom Obstetric Surveillance System; LEMMoN = Landelijke studie naar Etnische determinanten van Maternale Morbiditeit in Nederland; APDC = Admitted Patient Data Collection; CIH = Canadian Institute for Health ; NIS = Nationwide Inpatient Sample; AFE = Amniotic Fluid Embolism

Het beperkt aantal cijfers over de incidentie kunnen we verklaren door de zeldzaamheid van vruchtwaterembolieën. Het gebeurt dat de gezondheidswerkers de aandoening niet herkennen en klasseren als “unkown cause of maternal death”. Soms wordt het verward met een andere obstetrische aandoening zoals solutio placentae, placenta previa of eclampsie. En zelfs als de vruchtwaterembolie herkend wordt, gebeurt het dat ze onder een meer algemene oorzaak in de statistieken opgenomen wordt, bijvoorbeeld ‘embolieën tijdens de bevalling’. Ook hier ligt de oorzaak bij de zeldzaamheid van deze aandoening (6, 7, 26).

Ook de middelen of prioriteiten van een land bepalen de nauwgezetheid van de statistieken. Zo is het aannemelijk dat er weinig exacte cijfers te vinden zijn uit derde wereldlanden.

Vruchtwaterembolieën worden geregeld pas als dusdanig benoemd en opgenomen in de statistieken eens ze fataal bleken te zijn en een post-mortem confirmatie mogelijk was. Het gebeurt ook dat onderzoekers enkel gebruik maken van de fatale cases om de incidentie te berekenen. Dit wordt onder andere zo gedaan door het SPE in Vlaanderen waar men een incidentie van fatale vruchtwaterembolieën van 1,98/100 000 bekomt (27) en het Ministerie van Gezondheid in Slovakije met 1,88/100 000 (28). In deze gevallen wordt echter geen

rekening gehouden met een substantieel aantal gevallen waar de moeder de vruchtwaterembolie wel overleeft. Nog vaker wordt enkel de maternale mortaliteitsratio voor vruchtwaterembolieën berekend (zie verder bij uitkomst).

Hoe kan men de variatie in cijfers verklaren?

Het verschil tussen landen heeft in de eerste plaats te maken met de wijze van rapporteren die een land hanteert en hun definitie van de diagnose vruchtwaterembolieën. Er is nog steeds geen eenduidige definitie en daarom begrijpelijk dat volgens het ene systeem de vruchtwaterembolie veel sneller als diagnose gesteld wordt dan in een ander met strengere criteria, waardoor de incidentie meteen significant hoger of lager kan uitvallen.

Demografische, etnische of oorzaken gelinkt aan de kwaliteit van de gezondheidszorg zijn hier minder van tel, toch kan de incidentie van vruchtwaterembolieën enigszins verschillen tussen regio's naargelang de aanwezigheid van risicofactoren. Zo kan het aannemelijk zijn dat landen met een trend van zwangerschappen op hogere leeftijd en groter aandeel keizersnedes ook een hogere incidentie aan vruchtwaterembolieën hebben (29). Het feit dat in de Verenigde Staten 50% meer keizersnedes uitgevoerd worden dan in het Verenigd Koninkrijk is volgens Knight et al. (26) alvast een mogelijke verklaring voor het incidentieverschil. Op deze risicofactoren wordt verder in deze masterproef dieper ingegaan.

Ook de manier waarop data verworven wordt speelt mee. Case validatie, zoals via UKOSS en de LEMMoN-studie, waarbij de vruchtwaterembolieën als dusdanig worden geregistreerd eens ze voorgevallen zijn, geven lagere incidenties dan retrospectieve analyses van databases (meer kans op vals-positieven), waar de onderzoeker aan de hand van criteria zelf de vruchtwaterembolieën selecteert, dus zonder dat deze noodzakelijk zo benoemd werden in de database. Zo kan men de lagere cijfers van het Verenigd Koninkrijk (UKOSS) en Nederland (LEMMoN) enigszins verklaren, terwijl om de hogere cijfers uit de Verenigde Staten en Canada te bekomen een database retrospectief geanalyseerd werd (7, 30).

De keuze van inclusiecriteria is ook de reden waarom twee onderzoeken die gebruik maken van dezelfde database over eenzelfde tijdspanne toch een groot verschil in cijfers kunnen geven. Bijvoorbeeld de gegevens in de Verenigde Staten via het Nationwide Inpatient Sample (NIS), geanalyseerd door zowel Kramer et al. (8) als Knight et al. (7), waarbij Kramer beduidend strengere criteria hanteerde vooraleer een voorval als vruchtwaterembolie weerhouden werd, met een lagere incidentie als gevolg.

Is er een evolutie in de incidentie over de jaren heen? Hierover zijn weinig gegevens. Intuïtief zal dit wel beperkt zijn aangezien er nog steeds geen mogelijkheid gevonden werd tot preventie van vruchtwaterembolieën en de aandoening te zeldzaam is om in te grijpen op de risicofactoren. Of er een evolutie is in de mortaliteit en morbiditeit van vruchtwaterembolieën, bespreken we hierna.

4.4 Uitkomst

4.4.1 Mortaliteit bij moeder en kind

De mortaliteit na het optreden van een vruchtwaterembolie is aanzienlijk, variërend tussen 11% en 35% voor de moeder en 17% en 38% voor het kind.

De maternale case fatality van het doormaken van een vruchtwaterembolie in verschillende landen wordt weergegeven in tabel 2, de perinatale mortaliteit in tabel 3 en de maternale mortaliteitsratio in tabel 4.

Bij moeder

Tabel 2: Case fatality rate bij moeder als gevolg van vruchtwaterembolieën

Land	Maternale case fatality	95%-BI	Jaartallen	Bron
Verenigd Koninkrijk	19%	11-30%	2005-2010	UKOSS (7)
Nederland	11%	3-45%	2004-2006	LEMMoN (7, 16)
Australië (NSW)	35%	15-59%	2001-2007	APDC (7, 25)
Verenigde Staten	18%	7-21%	1999-2005	NIS (7)
Canada	13%	8-19%	1991-2002	CIH (7)

NSW = New South Wales, 1/3 van de geboortes in Australië; UKOSS= United Kingdom Obstetric Surveillance System; LEMMoN = Landelijke studie naar Etnische determinanten van Maternale Morbiditeit in Nederland; APDC = Admitted Patient Data Collection; CIH = Canadian Institute for Health ; NIS = Nationwide Inpatient Sample

De case fatality rate geeft een indruk van de letaliteit van vruchtwaterembolieën. Er zijn grote verschillen op te merken tussen de percentages. Volgens Knight et al. zijn deze opnieuw te verklaren door de zeldzaamheid van (fatale) vruchtwaterembolieën met kleine aantallen als gevolg, vandaar ook de brede 95%-betrouwbaarheidsintervallen, om deze reden toegevoegd aan de tabel (7).

Bij kind

Voor de perinatale mortaliteit vonden we slechts enkele cijfers. Dit heeft ook te maken met het feit dat bij registratie de pasgeborene moet gelinkt worden aan de moeder met een vruchtwaterembolie en dit niet steeds gebeurt in databases. Voor zover gekend, werden enkel de kinderen in rekening gebracht waarbij de vruchtwaterembolie ontstond voor of tijdens de bevalling en niet erna, aangezien in dit laatste geval het kind reeds geboren was en een eventuele sterfte niet meer te maken heeft met de vruchtwaterembolie. Als de moeder de vruchtwaterembolie niet overleeft, wil dit niet automatisch zeggen dat het kind ook stierf of omgekeerd (31). Dit omdat de hypoperfusie van de placenta bij een overlevende moeder reeds fataal kan geweest zijn voor de foetus terwijl een moeder met dodelijke symptomen toch nog een succesvolle spoedkeizersnede of instrumentele verlossing kan ondergaan hebben.

Tabel 3: Perinatale mortaliteit bij vruchtwaterembolieën

Land	Child Perinatal mortality	Jaartallen	Aantal/Totaal onderzochte cases	Bron
Nederland	38%	2004-2006	8/21	LEMMoN (7)
Australië (NSW)	32%	2001-2007	6/19	APDC (7, 25)
Slovakije	17%	2005-2010	/	Ministry of Health (28)
VK	21%	2005-2010	/	UKOSS (28)
	13,5%	2005-2009	5/37	UKOSS (26)
Frankrijk	30%	2001-2006	11/36	CNEMM (19)

NSW = New South Wales, 1/3 van de geboortes in Australië; UKOSS= United Kingdom Obstetric Surveillance System; LEMMoN = Landelijke studie naar Etnische determinanten van Maternale Morbiditeit in Nederland; APDC = Admitted Patient Data Collection; CIH = Canadian Institute for Health ; NIS = Nationwide Inpatient Sample

Voor de maternale mortaliteitsratio vonden we meer cijfers, aangezien deze gemakkelijker te berekenen zijn (info over de niet-fatale cases is niet nodig). Waarschijnlijk is dit ook de reden waarom de meeste maternale mortaliteitsratio's relatief dicht bij elkaar aanleunen.

Tabel 4: Maternale mortaliteitsratio voor vruchtwaterembolieën

Land	Maternale mortaliteitsratio	Jaartallen	Aantal	Bron
Verenigd Koninkrijk	0,6/100 000 zwangerschappen	2006-2008	13	CMACE (7)
	0,38/100 000 levend geboren	2005-2010	/	UKOSS (28)
Nederland	0,4/100 000 levend geboren	1993-2005	11	DMMC (16)
	0,1/100 000 levend geboren	1983-1992	2	CEMD (16)
Australië (NSW)	1,2/100 000 zwangerschappen	2001-2006	6	APDC (7, 25)
Verenigde Staten	1,0/ 100 000 levend geboren	2002-2005	171	NIS (7)
Canada	0,8/100 000 bevallingen	1991 - 2002	24	CIH (7)
China, Henan provincie	5/100 000 levend geboren	1996-2009	/	HPMCCH (32)
Slovakije	1,85/100 000 levend geboren	2005-2010	6	Ministry of Health (28)
Europa	0,75/100 000 levend geboren	2003-2004	/	PERISTAT (33)
	0,45/100 000 levend geboren	2006-2010	/	PERISTAT(33)
Frankrijk	1,0/100 000 levend geboren	2001-2003	23	CNEMM(19)
	1,4/100 000 levend geboren	2004-2006	34	CNEMM(19)

NSW = New South Wales, 1/3 van de geboortes in Australië; UKOSS= United Kingdom Obstetric Surveillance System; LEMMoN = Landelijke studie naar Etnische determinanten van Maternale Morbiditeit in Nederland; APDC = Admitted Patient Data Collection; CIH = Canadian Institute for Health ; NIS = Nationwide Inpatient Sample; HPMCCH = Henan Provincial Maternal and Child Care Hospital; CNEMM = Comité national d'experts sur la mortalité maternelle; DMMC = Dutch Maternal Mortality Committee; CEMD = Confidential Enquiry into Maternal Deaths; CMACE = Centre for Maternal and Child Enquiries

In tegenstelling tot de incidentiecijfers zou hier wel een invloed kunnen verwacht worden van het niveau van gezondheidszorg. Dit verklaart bijvoorbeeld de hogere cijfers in de Henan provincie in China, een hoofdzakelijk ruraal gebied met beperkte toegankelijkheid tot gezondheidsvoorzieningen met thuisbevallingen zonder kans op snelle behandeling van een

vruchtwaterembolie als gevolg (32). Volgens Knight et al. is er ook een hogere mortaliteit te vinden bij vrouwen horende bij etnische minderheden in het Verenigd Koninkrijk. Dit door een moeilijker access-to-care of door onderliggende aandoeningen (26).

Is er een evolutie in de maternale mortaliteit te bemerken over de tijd? Intuïtief zou men kunnen bedenken dat verbeterde kennis en aanpak wel zou moeten leiden tot gestegen overlevingskansen. De case fatality ratio en maternale mortaliteitsratio's geven hier echter geen duidelijkheid over. Wat betreft de case fatality zijn er te weinig beschikbare cijfers om conclusies te trekken en de maternale mortaliteitsratio's zijn niet eenduidig, aangezien zowel stijgingen als dalingen genoteerd werden. Eventueel kan de stijging in Nederland uitgelegd worden door de iets oudere cijfers. Namelijk een gestegen awareness en rapportage van vruchtwaterembolieën in de tweede periode die hogere maternale mortaliteitsratio's als gevolg had. Maar hoogst waarschijnlijk ligt het probleem opnieuw aan de zeldzaamheid van vruchtwaterembolieën en de resulterende kleine aantallen die vergelijkingen over de jaren heen bemoeilijkt.

Feit is wel dat zowel het Franse onderzoek (19) als het 10-jaar onderzoek in China (32) besluiten dat van alle directe oorzaken van maternale mortaliteit de vruchtwaterembolieën de meest onvermijdbare zijn. Dit is vooral opmerkelijk in het Chinees onderzoek waar in 10 jaar tijd de gezondheidszorg en socio-economische factoren opmerkelijk verbeterden met als resultaat een sterk gedaalde moedersterfte door hemorragieën, eclampsie en puerperale infecties, dit dus in tegenstelling tot vruchtwaterembolieën, waarvan het aantal constant bleef.

4.4.2 Morbiditeit na een vruchtwaterembolie

Bij moeder

De kans op ernstige korte of lange termijn morbiditeit voor wie een vruchtwaterembolie overleeft, is aanzienlijk. In onderstaande tabel vinden we de resultaten van twee onderzoeken uit het Verenigd Koninkrijk waar telkens bijgehouden werd welke gevolgen de vruchtwaterembolie teweegbracht bij overlevende vrouwen. Dit kon gaan van een eenmalige hartaanval in de acute fase, die al dan niet blijvende hartschade of aritmieën veroorzaakte tot blijvende neurologische sequelen. Uit de onderzoeken blijkt alvast dat men vaak overgaat tot een hysterectomie, dit gelinkt met de massieve bloedingen gerelateerd aan

vruchtwaterembolieën. Een hysterectomie zorgt niet enkel voor morbiditeit op korte termijn door de operatie, maar ook de invloed op seksualiteit, continentie en kinderwens zijn niet te onderschatten (26, 31).

Tabel 5: Twee onderzoeken naar maternale morbiditeit bij vruchtwaterembolieën

Onderzoek	Maternale morbiditeit	Aantal/Totaal aantal onderzochte cases
Tuffnell (31) 1997-2004 CEMD	Hartstilstand	12/31
	Hysterectomie	7/31
	Subglottische stenose na tracheostomie	1/31
	(LT) geheugenverlies	2/31
	Blijvende neurologische schade	2/31
Knight et al. (26) 2005-2009 UKOSS	Neurologische schade	4/48
	Trombotisch event	2/48
	Septicemia	1/48
	Nierschade	1/48
	Hysterectomie	12/48

CEMD = Confidential Enquiry into Maternal Deaths

Bij kind

Ook bij overlevende baby's is er kans op korte termijn of blijvende morbiditeit. Er wordt melding gemaakt van acidose, lage Apgar-scores, hypoxisch ischemische encefalopathie en hersenverlamming, wanneer de baby niet snel genoeg geboren wordt eens de moeder in de problemen raakt (34).

Kristufkova kwam uit op 20% en 27,8% neurologische lange termijngevolgen in respectievelijk Slovaakse en het Verenigd Koninkrijk tussen 2005 en 2010 (28).

Ook hier geven we de resultaten weer van 2 onderzoeken waarbij de gevolgen voor het overlevende kind van een vrouw met een vruchtwaterembolie (zowel zij die overleden als overleefden) wordt nagegaan. Het gaat steeds om kinderen die geboren werden tijdens of na de vruchtwaterembolie van de moeder, dus niet wanneer de moeder pas symptomen vertoonde na de geboorte.

Hier ziet men dat vooral zuurstofgebrek door hypoperfusie aanleiding geeft tot de problemen bij de pasgeborenen, dit kan zich beperken van een tijdelijke acidose zonder gevolgen tot chronische invaliditeit.

Tabel 6: Twee onderzoeken naar neonatale morbiditeit bij vruchtwaterembolieën

Onderzoek	Neonatale morbiditeit	Aantal/Totaal aantal onderzochte cases
Tuffnell (31) 1997-2004 CEMD VK	Acidose	5/21
	Hypoxisch ischemische encefalopathie	6/21
	Cerebral palsy	2/21
Kramer et al. (6) 2001/02-2008/09 DAD Canada	Asfyxie	15/54
	Mechanische ventilatie	17/54
	Bacteriële sepsis	5/54
	Convulsies	22/54
	Geelzucht (door trauma of niet-immune hemolyse)	9/54

CEMD = Confidential Enquiry into Maternal Deaths; DAD = Discharge Abstract Database

4.5 Risicofactoren

Vele mogelijke risicofactoren voor vruchtwaterembolieën werden in de loop der tijd overwogen en onderzocht. Dit zijn onder andere multipariteit, keizersnede, instrumentele verlossing, mannelijke foetus, inductie van arbeid, maternale leeftijd, placenta previa, (pre)eclampsie, littekenuterus, laceraties tijdens de bevalling, invasieve placenta, meerlingen, roken, etniciteit, BMI... De significantie van deze risicofactoren blijkt wisselend (1, 4, 7, 8, 26, 35, 36).

Onderstaande tabel geeft een selectie van de sterkste verbanden aangetoond door onderzoeken in meerdere landen. De cijfers zijn afkomstig van organisaties uit Australië (APDC), Canada (CIH), Nederland (LEMMoN), het Verenigd Koninkrijk (UKOSS) en de Verenigde staten (NIS) en werden verzameld door Knight et al. (7). Deze studies hadden net zoals de

incidentie- en uitkomstcijfers vaak te kampen met variaties in statistische significantie door het te kleine aantal onderzochte gevallen en bijgevolg te lage power van het onderzoek.

Tabel 7: Risicofactoren voor vruchtwaterembolieën

	Australië RR (95% BI)	Canada aOR (95% BI)	Nederland RR (95% BI)	VK aOR* (95% BI)	VSA aOR (95% BI)
Keizersnede	Na arbeid: 48,5(6,1-380) Electief: 8,1(0,7-89)	Hoofdligging: 12,5(7,9-19,9) Stuit: 8,6(4,3-17,4)	2,2(0,5-11,1)	Case na geboorte**: 20,3(4,3-95,3)	5,7(3,7-8,7)
Instrumentele bevalling	36,0(4,4-300)	Forceps: 59,9(3,4-10,4) Vacuüm: 2,9(1,6-5,3)	Vacuüm: 1,5(0,2-12,3)	11,6(1,7-79,8)	Forceps: 4,3(1,9-7,6) Vacuüm: 1,9(1,0-3,7)
Leeftijd ≥ 35jaar	4,8(2,0-12)	1,9(1,4-2,7)	2,4(0,7-9,1)	2,7(1,4-5,1)	2,2(1,5-2,1)
Placenta previa	10,5(1,4-79)	3,5(2,3-5,5) (Inclusief abruptio)		15,6(2,5-98,8)	30,4(15,4-60)
Inductie van arbeid	Medisch: 1,9(0,8-4,9) Mechanisch: 1,4(0,6-3,5)	Medisch: 1,8(1,3-2,7) Mechanisch: 1,0(0,6-1,8)	5,6(1,5-20,9)	3,5(1,9-6,7)	1,5(0,9-2,3)

RR=Relatief Risico aOR=adjusted Odds ratio

* Aangepast voor leeftijd, pariteit, roker, socioeconomische status, etniciteit, bmi, meerlingenzwangerschap, placenta previa of abruption, inductie en overtijd waar toepasselijk

** Als de vruchtwaterembolie pas optrad na geboorte van het kind via sectio

Deze risicofactoren worden nu apart besproken. Wel op te merken dat de aangegeven causale relaties steeds veronderstellingen zijn en verdere onderbouwing nodig is.

4.5.1 Keizersnede

Hier wordt de iatrogeen verkregen toegang tot de maternale vasculatuur als oorzaak verondersteld. Belangrijk is de mogelijke bias van de onderzoeksresultaten. Werd de keizersnede uitgevoerd als snelle verlossing van het kind na het optreden van de symptomen? Of begon de vruchtwaterembolie pas na de keizersnede? Het enige onderzoek naar post-delivery vruchtwaterembolieën, uitgevoerd door het UKOSS, geeft alvast een sterke associatie weer met keizersnedes, wat de veronderstelling van keizersnedes als risicofactor ondersteunt (8, 26, 29).

4.5.2 Instrumentele verlossing

Ook hier kan een traumatische toegang tot de maternale vasculatuur verondersteld worden. Waarbij forceps een groter verband aantoonde dan vacuüm-extractie consistent met de bevindingen dat het gebruik van de forceps meer kans geeft op bekkenbodemplacenta's en laceraties van het geboortekanaal. In mindere mate bestaat ook hier dezelfde bias als bij keizersnedes, namelijk werd de kunstverlossing uitgevoerd uit tijdsnood na foetale distress of trad de vruchtwaterembolie pas na de geboorte op (37, 38)?

4.5.3 Maternale leeftijd \geq 35jaar

Oudere leeftijd van de moeder is de meest universeel aanvaarde link met vruchtwaterembolieën en daarom ook waarschijnlijk een daadwerkelijke associatie. Het mechanisme waarbij oudere leeftijd van de moeder voorbestemt tot vruchtwaterembolieën is echter nog niet uitgeklaard. Hypotheses zijn verstoorde uteriene vasculatuur of invasieve placenta (7, 39).

Belangrijk is hier dat de maternale leeftijd onderzocht wordt zonder invloed van confounders zoals multipariteit, serotiniteit, invasieve placenta, placenta previa en eerdere keizersnedes, die ook een risico op zich kunnen vormen voor vruchtwaterembolieën (7).

4.5.4 Placenta previa

Hier vindt men een zeer sterke associatie met het optreden van vruchtwaterembolieën. Ook hier kan een abnormale toegang tot de maternale vasculatuur als mogelijke oorzaak verondersteld worden.

Vaak wordt placenta previa samen onderzocht met abruptio placenta. Theoretisch kan loslating van de placenta een oorzaak zijn van vruchtwaterembolieën. Hier moet men zich echter afvragen of de symptomen veroorzaakt werden door de abruptio placenta op zich of door een vruchtwaterembolie. Abruptio placenta is dan ook één van de nauwste differentiaal diagnoses van vruchtwaterembolieën.

4.5.5 Inductie van arbeid

Ondanks het feit dat in sommige onderzoeken een zeer sterke associatie werd aangetoond met inductie van arbeid (zowel mechanisch als medicamenteus), blijft dit een gecontesteerde risicofactor. Dit heeft te maken met het feit dat de link tussen inductie en vruchtwaterembolieën nog steeds niet achterhaald werd (4, 8, 20).

Vroeger werd wel eens verondersteld dat vruchtwater en zijn componenten ‘geforceerd’ werden in de maternale circulatie door hypertone uteriene contracties en zo werd de link gelegd met inductie van arbeid (en oxytocine) als oorzaak van vruchtwaterembolieën. Dit blijkt niet te kloppen met de fysiologie van de maternale/foetale bloeditwisseling. Uteriene bloedflow stopt bij contracties hoger dan 40 mmHg. Dit is een niveau dat gemakkelijk overstegen wordt tijdens normale contracties. Dit betekent dus dat hyperstimulatie niet de oorzaak is van de influx van vruchtwaterelementen in de maternale circulatie. Het feit dat hypertone contracties wel voorkomen bij het begin van een vruchtwaterembolie is eerder gelinkt aan de vroege maternale respons op cardiovasculaire collaps, waarschijnlijk als een gevolg van endogene noradrenaline vrijstelling (20).

4.5.6 Besluit

In principe kan men stellen dat elke inflow van vruchtwatercomponenten in de maternale bloedsomloop als risicofactor voor het ontwikkelen van een vruchtwaterembolie kan aanzien worden. Naast de reeds aangehaalde risicofactoren, zou er dus theoretisch ook een gevaar kunnen zijn bij amniocentese, artificiële vruchtwaterinjectie en laceraties van het perineum tijdens de bevalling (11, 18).

We kunnen besluiten dat de incidentie van vruchtwaterembolieën voorlopig niet preventief via ingrijpen op de risicofactoren kan aangepakt worden, essentieel blijven vruchtwaterembolieën dan ook onvoorspelbaar en niet te voorkomen (1). Daarom is een vakkundig beleid bij optreden van de symptomen van groot belang. Dit wordt besproken in het volgende punt.

4.6 Beleid

Het herkennen van een vruchtwaterembolie is niet gemakkelijk. Symptomen en tekenen kunnen sterk verschillen van case tot case en lijken vaak op andere obstetrische complicaties. Toch is een tijdige herkenning en behandeling van de vruchtwaterembolie essentieel voor overleving van moeder en kind. Daarom halen we in dit hoofdstuk nog eens de mogelijke symptomen en tekens aan. De kern van behandeling bestaat uit prompte supportieve verzorging en een dringende verlossing van het kind. Een protocol als leidraad bij het optreden van vruchtwaterembolieën kan nuttig zijn. Tot slot zijn autopsie en histopathologie na een fatale afloop onmisbaar.

4.6.1 Diagnose

Zoals eerder vermeld is de diagnose van een vruchtwaterembolie hoofdzakelijk een klinische diagnose en dan vooral een exclusiediagnose. Laboratoriumtesten ter ondersteuning van de diagnose zijn nog in de onderzoeksfase.

4.6.1.1 Symptomen en tekenen

Onderstaande tabel is een weergave van de meest voorkomende vroegtijdige tekens en symptomen van een vruchtwaterembolie (1, 4, 40):

Tabel 8: Vroege symptomen en tekenen die kunnen optreden bij vruchtwaterembolieën

Hypotensie (tot 100%)
Foetale abnormale hartslag (50% - 100%)
Pulmonair oedeem of ARDS (93%)
Hartstilstand (ventriculaire fibrillatie, asystole of pea) (30% - 87%)
Cyanose (83%)
Bloedverlies vanuit uterus of andere wonden (22% - 83%)
Dyspneu (48% - 72%)
Convulsies (10% - 48%)
Atone uterus (23%)
Hoofdpijn (7%)
Hoesten (7%)
Pijn op de borst (2%)

Tussen haakjes de frequentie van optreden

PEA = Polsloze elektrische activiteit ARDS = adult respiratory distress syndrome

In de meest klassieke situatie beschrijft men een vrouw in arbeid (of net erna) met dyspneu en desaturatie met daaropvolgend een cardiovasculaire collaps, meestal gevolgd door hartstilstand en/of coagulopathie. Hemorragie is vaak de doodsoorzaak, zelfs bij een succesvolle aanpak van de cardiorespiratoire collaps en goed management van de bloeding met aanvulling van componenten (1).

Als de foetus nog in utero aanwezig is, zal de foetale hartslag reageren zoals bij hypoxie, op te merken via cardiotocografie. Zoals bij elke hemodynamisch instabiliteit, zal de moeder initieel zuurstofrijk bloed shunten van de perifere en splanchnische bloedvaten naar haar eigen centrale circulatie om zo de perfusie van hersenen en hart te handhaven. Dit dus ten

koste van de uteriene bloedflow. De toestand van de foetus is dus niet specifiek voor vruchtwaterembolieën (1).

Over het algemeen wordt aanvaard dat de triade hypoxie, hypotensie (of hartstilstand) en coagulopathie kenmerkend zijn voor een vruchtwaterembolie (20). Soms kan een vruchtwaterembolie echter traag en aspecifiek beginnen met rusteloosheid, ademhalingsongemakken, ernstige onderbuikpijn, tintelingen in de vingers, duizeligheid, paniek of foetale dysfunctie. Dit kan later omslaan in een manifeste vruchtwaterembolie, tot zelfs 4 uur na het optreden van de eerste symptomen. Het is dus steeds belangrijk om de diagnose vruchtwaterembolie in overweging te nemen (4, 18).

4.6.1.2 Differentiaal diagnose

Het gebeurt dat een vruchtwaterembolie zich presenteert met cardiopulmonaire symptomen en zonder (of pas later) DIC en hemorragie. In dergelijke gevallen is de differentiaal diagnose met cardiopulmonale en obstetrische aandoeningen dan ook moeilijk te stellen (18).

Diffuus intravasculaire coagulopathie kan ook voorkomen bij abruptio placentae, trauma tijdens de bevalling en ernstige (pre)eclampsie. Deze situaties moeten dus onderscheiden worden van een vruchtwaterembolie (18).

De cardiopulmonaire symptomen kunnen verwarring geven met hemorragische shock, abruptio placentae, sepsis, longembolie, aspiratie van maaginhoud, eclampsie en postpartum hemorragie door andere oorzaken dan DIC. Minder vaak ook: anafylaxie, toxische reactie op anesthetica, myocardinfarct, luchtembool, thrombo-embolisch herseninfarct of hersenbloeding (21, 40).

Hierna enkele situaties die zich onderscheiden van vruchtwaterembolieën door volgende kenmerken (2, 30):

- **Longembool, peripartale cardiomyopathie en myocardinfarct:** hier treedt pijn op de borst meer op de voorgrond, is er initieel minder sprake van hypotensie en neurologische symptomen en geen coagulopathie.
- **Abruptio placentae:** geeft meer buikpijn, uteriene hypertonie en een retroplacentair hematoom op echografisch beeld.

- **Eclampsie:** tonisch-clonische aanvallen geassocieerd met hoge bloeddruk in de zwangerschap.
- **Postpartum hemorrhagie:** als eerste of voornaamste symptoom wijst dit eerder op een andere oorzaak (atonie, placentarest, trauma of stollingsstoornis)
- **Anesthesiologische complicaties:** de symptomen treden op na een anesthesiologische interventie: hoge spinale/epidurale blokkade, reactie op lokale anesthetica of aspiratie.
- **Septische shock:** vermoeden van een systemische of intra-uteriene infectie, bijvoorbeeld bij langdurig gebroken vliezen of koorts als initieel symptoom. De intra-uteriene infectie kan echter ook subklinisch zijn (41).

4.6.1.3 Labo

Laboratorische bevindingen zouden interessant kunnen zijn als confirmatie bij het vermoeden van een vruchtwaterembolie. Voorlopig zijn er echter nog geen algemeen aanvaarde labotesten en diegene die toch al sporadisch gebruikt worden, geven te laat resultaat om toe te passen in de acute situatie. Sommige kunnen wel interessant zijn om medico-legale redenen.

Verskillende merkers werden reeds vooropgesteld als hulp bij de diagnose (bij leven of na autopsie) van vruchtwaterembolieën. Enkele voorbeelden (18, 42):

1) Zink-coproporfyrine-1

Dit is aanwezig in meconium en wordt gemeten met high-performance liquid chromatografie. Deze substantie geeft emissie van fluorescentie aan een welbepaalde golflengte.

2) Sialyl-Tn

Deze suikerketen van het mucinetype glycoproteïne herkent mucine in meconium

3) Complement C3 en C4

Deze enzymen worden geactiveerd bij inflammatie en allergie. Een verlaagd gehalte kan wijzen op een vruchtwaterembolie.

4) Interleukine-8

Deze inflammatoire cytokine stijgt bij DIC, SIRS of ARDS.

Op te merken is dat geen enkele van deze labomerkers specifiek zijn of bewijskracht hebben voor het optreden van vruchtwaterembolieën, maar dienen ter ondersteuning van de diagnose.

Ze zijn dan ook gelinkt aan de verschillende hypothesen van pathofysiologie van vruchtwaterembolieën. Sommige auteurs zien de sterke complementactivatie als een ondersteuning van de complement-hypothese (18), maar dit kan net zo goed optreden bij SIRS (43). In de praktijk worden ze niet vaak toegepast omdat er nog geen overeenstemming is over hun nut of bewijskracht. In Japan wordt bijvoorbeeld wel gebruik gemaakt van de testen voor zink-coproporphyrine-1 en sialyl-Tn bij vermoeden van vruchtwaterembolieën (18).

In bepaalde publicaties wordt ook het gebruik van tryptase (11), insulin-like growth factor binding protein-1 (44) en C1-esterase inhibitor (18) geopperd, maar de waarde van deze onderzoeken is niet steeds duidelijk. Ook worden deze merkers meestal vergeleken met deze bij gezonde zwangere vrouwen en is de kans dus groot dat het om acute fase merkers gaat die niet specifiek zijn voor vruchtwaterembolieën (1).

Het feit dat labotesten weinig onderbouwd zijn, wijst er nogmaals op dat de diagnose van vruchtwaterembolieën primair een klinische uitsluitingsdiagnose blijft.

4.6.2 Behandeling

Snelle herkenning van de symptomen en een snelle multidisciplinaire aanpak is de essentie van behandeling van vruchtwaterembolieën. Deze is voornamelijk supportief.

Over het algemeen concentreert de behandeling zich op de twee essentiële elementen van vruchtwaterembolieën, namelijk cardiopulmonaire shock en DIC met hemorragie.

Cardiopulmonaire shock

Bij hartstilstand is uiteraard standaard BLS en ALS vereist. Treedt maternale hypotensie op dan moet de bloeddruk onder controle gehouden worden door crystalloïde volumesuppletie en indien nodig vasopressoren. Er wordt voorgesteld om noradrenaline, dopamine of dobutamine toe te dienen om de bloeddruk en urinevolume op peil te houden (2, 45). Auteurs die geloven in de anafylaxie-hypothese voegen daar ook nog adrenaline en corticoïden aan toe (18).

Dyspneu en hypoxie worden aangepakt met zuurstof. Hoge prioriteit gaat naar het vrijhouden van de luchtweg via intubatie en voldoende oxygenatie gebruik makende van

geïoptimaliseerde FiO₂:PEEP (positieve eind-expiratoire druk)-ratio (2). Zuurstof wordt best toegediend op geleide van pulsoximetrie en/of arteriële bloedgassen (1).

Geïnhaleerde stikstofdioxide (NO), een selectieve pulmonaire vasodilator, werd door McDonnell et al. gerapporteerd als een mogelijk succesvolle behandeling van acuut rechterventrikelfalen en pulmonaire hypertensie bij vruchtwaterembolieën. Andere vasodilatoren zoals prostacycline en sildenafil kunnen eventueel ook nuttig zijn. Verder onderzoek is hier echter gewenst (1, 4, 46).

Transoesofagale echocardiografie wordt gebruikt voor het monitoren van de hartfunctie en volume-status en als hulp bij de optimale keuze van catecholamines (2, 45).

Als de patiënt onresponsief blijft op medische therapie, kan extracorporale membraan oxygenatie een laatste kans op overleving bieden (40, 47).

Diffuus intravasale coagulopathie

DIC kenmerkt zich door veralgemeend verbruik van stollingsfactoren en bloedplaatjes met neerslag van fibrine in de kleine bloedvaten die tot een tekort aan stollingsfactoren leidt met een hoog risico op bloedingen als gevolg. Dit leidt in een obstetrische setting vaak tot hemorragie (48, 49).

Hemorragie vereist een agressieve aanpak met toediening van bloedproducten en componenten. Voor Fresh Frozen Plasma en rode bloedcellen stelt men een target ratio van tenminste 1,5 voor (18). Hier wel opletten voor volume overload omdat de kans op pulmonair oedeem groot is bij patiënten met een vruchtwaterembolie. Plaatjestransfusie kan overwogen worden bij een verlaagd aantal trombocyten. Bij hoog risico op bloeden stelt men een grens van 20 000/ μ l voorop, bij actieve bloeding 50 000/ μ l (50).

Monitoring is aangewezen, bijvoorbeeld via rotationele tromboelastometrie. Dit is een point-of-care test voor het bepalen van hemostatische afwijkingen en hun ernst (2, 51). Hiermee kan eventueel aanwezige hyperfibrinolyse en hypofibrinogenemie aangetoond worden bij de patiënt met een vruchtwaterembolie. In het eerste geval kan toedienen van tranexaminezuur overwogen worden, al is de evidentie hiervoor nog beperkt (51). Hypofibrinogenemie kan behandeld worden met fibrinogeen concentraat of cryoprecipitaat. Volgens Holck et al. is het snelle toedienen van fibrinogeen concentraat van essentieel belang in de aanpak van DIC en heeft het een zeer grote meerwaarde over cryoprecipitaat die 30 tot 60 minuten nodig heeft

om te ontdoien. Fibrinogeen concentraat kan daarentegen op kamertemperatuur bewaard worden en behoeft een minder groot infusievolume (52).

Indien het toedienen van stollingsfactoren niet volstaat om de hemostase te verbeteren en het bloeden te stoppen, kan recombinant factor VIIa overwogen worden. Recombinant factor VIIa kan echter interageren met tissue factor aanwezig in vruchtwater en zo leiden tot een massieve trombose met slechtere uitkomst tot gevolg. Daarom moet dit voorbehouden blijven tot situaties van uiterste nood. (18, 24, 30, 53).

Sommige auteurs bevelen het gebruik van antitrombine aan bij de behandeling van DIC in het kader van vruchtwaterembolieën, gebaseerd op onderzoeken die wijzen op een gunstige effect van antitrombinesuppletie (18, 54). Dit lijkt echter niet opportuun bij vruchtwaterembolieën (en andere obstetrische oorzaken van DIC) door het grote risico op massieve bloedingen dat hier aanwezig is. In de literatuur wordt het gebruik van heparine om deze redenen alvast afgeraden en enkel voorbehouden voor die situaties van DIC waarbij trombotische problemen op de voorgrond staan (18, 50).

Als de foetus nog niet geboren is, is een prompte verlossing geïndiceerd. Dit kan de maternale conditie bevorderen door het opheffen van de venacavale obstructie als gevolg van de zwangere uterus en kan ook levensreddend zijn voor de foetus. De verlossing gebeurt ideaal via sectio binnen de drie à vier minuten na de maternale collaps. De mogelijkheid bestaat dus dat dit in een niet-chirurgische setting moet gebeuren en vereist dan een snelle aanwezigheid van het perioperatief team in de verloskamer (1, 45).

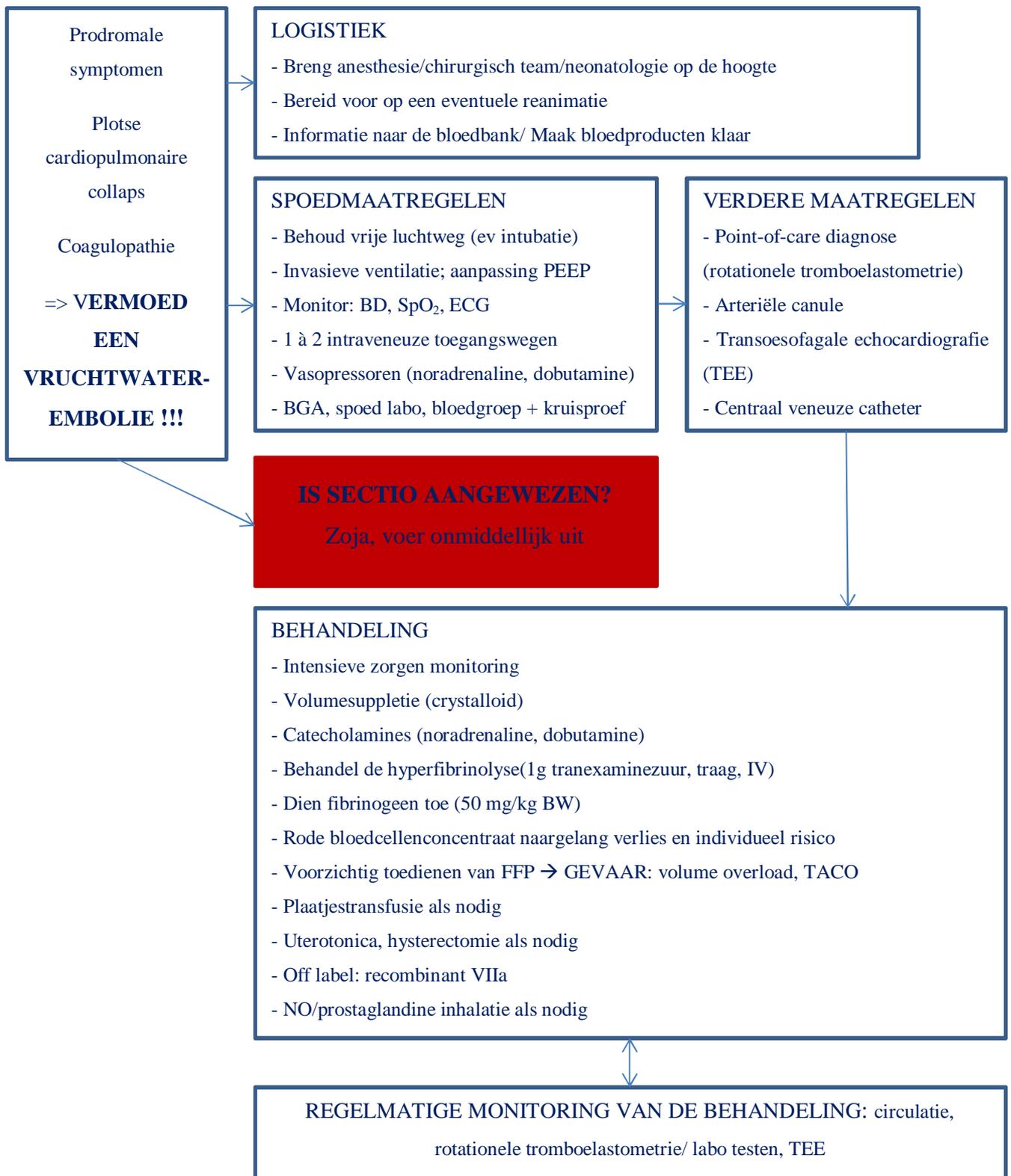
Na de bevalling worden best uterotonica toegediend om uteriene atonie te behandelen of te voorkomen. Dit kan intraveneus of in dringende gevallen rechtstreeks in de uteriene musculatuur. Indien de uteriene atonie refractair blijft of het bloeden niet stopt, moet ligatie of embolisatie van de uteriene arteriën overwogen worden en in het uiterste geval moet worden overgegaan tot een hysterectomie (45).

Uiteraard is het trainen van multidisciplinaire teams in de aanpak van dergelijke obstetrische complicaties van groot belang. Ook een goed gekend protocol kan het beleid ondersteunen. Een voorbeeld volgt in het volgende punt.

4.6.3 Protocol

Door de zeldzaamheid van vruchtwaterembolieën hebben de meeste ziekenhuizen hier geen protocol voor. Nochtans is dit sterk aangeraden omwille van het dodelijke karakter en het belang van een vroege herkenning en aanpak.

Hieronder een voorbeeldprotocol gebaseerd op Rath et al. (2):



Figuur 3: Protocol volgens Rath et al. (2)

BD = Bloeddruk SpO₂ = Perifere capillaire zuurstof saturatie ECG = Electrocardiogram PEEP = Positieve eind expiratoire druk BGA = bloedgasanalyse TEE = transoesofagale echocardiografie FFP = Fresh Frozen Plasma TACO = Transfusion associated circulatory overload NO = Stikstofoxide

Dit protocol stelt dat na het vermoeden van een vruchtwaterembolie drie acties primeren:

- 1) De 'logistiek' waarbij onmiddellijk extra hulp moet opgeroepen worden en de bloedbank aan het werk gezet.
- 2) De spoedmaatregelen. De patiënt moet meteen gestabiliseerd worden. Intubatie en oxygenatie kan nodig zijn alsook vasopressoren en volumesuppletie. Er moet ook onmiddellijk bloed getrokken worden voor labotesten zoals stollingstesten, cross-matching en bloedgasanalyses.
- 3) De sectio. Als er nog geen geboorte plaatsgevonden heeft, moet direct een keizersnede overwogen worden en zo snel mogelijk uitgevoerd.

Pas na deze 3 eerste acties is er tijd voor verdere maatregelen zoals rotationele tromboelastometrie, transoesofagale echocardiografie, een centraal veneuze katheder en arteriële lijn.

Daarna kan de aandacht gericht worden op de behandeling van de vruchtwaterembolie met regelmatige monitoring van de toestand van de patiënt.

4.6.4 Autopsie

De kans op overlijden bij een vruchtwaterembolie is groot. Bij dergelijk plots overlijden van een relatief jonge vrouw staat de waarde van een autopsie buiten kijf. Dit zowel om diagnostische, statistische, wetenschappelijke en medico-legale redenen. De autopsie heeft een sterke confirmerende kracht na een reeds klinisch vermoeden van een vruchtwaterembolie (2, 3, 18). Ook al heeft ze geen diagnostische waarde op zich. Dit aangezien de hoeveelheid vruchtwater in de maternale circulatie zo miniem kan zijn dat deze niet gevonden wordt tijdens autopsie. In dergelijke gevallen kan de diagnose vruchtwaterembolie nog steeds gesteld worden op basis van duidelijke klinische symptomen (9, 11, 18).

Dit zijn mogelijke bevindingen tijdens de autopsie die suggestief zijn voor een vruchtwaterembolie:

In de longen: Foetaal debris in de aftakkingen van de arteria pulmonalis en longcapillairen, dilatatie van de pulmonale capillairen, pulmonair oedeem en longinfiltratie met inflammatoire cellen (18).

In de uterus: macroscopisch een grote oedemateuze uterus (atone uterus) en microscopisch amniotische componenten in de uteriene bloedvaten (18).

De histologische componenten van een vruchtwaterembolie zijn onder andere epitheelcellen van de foetale huid, lanugo haartjes, vettig materiaal (vernix caseosa), mucine (afkomstig van de foetale gastro-intestinale tractus, respiratoire tractus en passage van meconium) en galpigment afkomstig van meconium (3).

Foetaal materiaal is te herkennen via H-E-kleuring. Speciale stainings kunnen gebruikt worden ter identificatie van de precieze herkomst van het materiaal. Dit is bijvoorbeeld alcian blauw en periodic acid-Schiff-stain voor mucine en Sudan Black en Oil red O voor vet afkomstig van vernix caseosa. Plaveiselepitheelcellen in de pulmonaire microvasculatuur hebben op zich geen bevestigende waarde omdat deze cellen afkomstig kunnen zijn van de moeder. Zijn deze plaveiselcellen massief aanwezig, dan kan een foetale herkomst worden aangenomen. Hiervoor is cytokeratine kleuring een aangewezen procedure (2, 3, 18).

5. Discussie

Verder onderzoek

Uit deze literatuurstudie blijkt alvast dat verder onderzoek naar vruchtwaterembolieën nodig is op elk vlak. Er is nog geen overeenstemming wat betreft zowel definitie, pathofysiologie, incidentie, uitkomst, risicofactoren als beleid. De verklaring ligt bij de zeldzaamheid en ernst van dit fenomeen waardoor ze minder gekend is en onderzoek moeilijker te realiseren valt. Het catastrofale karakter van deze aandoening maakt nochtans verder onderzoek de moeite waard.

Wel kunnen er prioriteiten gelegd worden. Zo is onderzoek naar de pathofysiologie van essentieel belang omdat een exacte kennis hiervan zou kunnen leiden tot een betere behandeling en misschien wel het voorkomen van de aandoening. Daarom is het te verkiezen dat ook experts in het domein van immunologie en systemisch inflammatoire aandoeningen zich richten op onderzoek naar vruchtwaterembolieën, terwijl dit nu nog voornamelijk gebeurt door gynaecologen en verloskundigen. Een samenwerking zou nog idealer zijn.

Wat betreft definitie en registratie en bijgevolg cijfermateriaal over incidentie en uitkomst is er al een grote stap vooruit gezet met de oprichting van het INOSS en UKOSS (zie verder).

Verder onderzoek naar risicofactoren hoeft daarentegen momenteel geen prioriteit te zijn, aangezien de mogelijkheid tot ingrijpen miniem is:

De reeds gevonden associaties tussen keizersnedes, instrumentele verlossingen, oudere maternale leeftijd, inductie van arbeid, placenta previa en vruchtwaterembolieën doen een zekere invloed van deze risicofactoren vermoeden. Wetenschappelijk onderbouwd is dit nog niet, maar zelfs indien men zekerheid had, dan nog is het de vraag of men iets aan kan met deze risicofactoren. Dit niet enkel door de lage incidentie van vruchtwaterembolieën, die de moeite van ingrijpen relatief maakt ten opzichte van het voordeel van voorkomen. Want, zou het wel ethisch verantwoord zijn om een leeftijdslimiet te stellen op zwanger worden of het aantal kinderen te beperken enkel en alleen omwille van de minieme kans op vruchtwaterembolieën (1, 30)? Men kan vrouwen proberen aan te moedigen om op jongere leeftijd zwanger te worden via sensibilisatiecampagnes, maar voor de indicatie vruchtwaterembolieën alleen zullen de kosten de baten niet overtreffen.

De trend van het steeds stijgend aantal sectio's en inducties is zeker niet in het voordeel van het aantal vruchtwaterembolieën. Hier zou het wel interessant kunnen zijn om verloskundigen te sensibiliseren om keizersnedes en inducties te beperken tot de noodzakelijke gevallen.

Verder onderzoek naar het beleid bij vruchtwaterembolieën is te verkiezen, aangezien een correcte aanpak momenteel de enige manier is om in te grijpen op de overlevingskansen van zowel moeder als kind. Jammergenoeg is deze behandeling nog steeds voornamelijk supportief. Onderzoek is moeilijk uit te voeren, maar misschien kan kennis uit andere domeinen (bijvoorbeeld anesthesiologie) wel succesvol aangewend worden bij vruchtwaterembolieën (aanpak van sepsis, SIRS,...). Dit wijst nog eens op de multidisciplinaire kennis die nodig is voor onderzoek naar deze aandoening. Het opstellen van een uniform onderbouwd protocol voor elk ziekenhuis zou al een grote stap voorwaarts zijn.

Eigen literatuurstudie

Door de grote verscheidenheid aan opinies in de literatuur betreffende alle aspecten van vruchtwaterembolieën was het niet steeds mogelijk om deze bij elk onderdeel te vermelden en te vergelijken. Daarom werd soms de voorkeur gegeven (bijvoorbeeld pathofysiologie, incidentie en uitkomst) aan de bevindingen van één of enkele auteurs. Hierbij natuurlijk een voorkeur voor de meest onderbouwde met meest algemene acceptatie in de literatuur. De preferentie ging uit naar publicaties van autoriteiten op het vlak van vruchtwaterembolieën zoals dr. Michael D. Benson, professor gynaecologie en verloskunde aan de Feinberg School of Medicine in Chicago, USA, dr. Marian Knight, research professor gespecialiseerd in public health en epidemiologie aan de universiteit van Oxford en bezieler van UKOSS en INOSS en dr. Steven L. Clark, gynaecoloog en obstetricus bij de Hospital Corporation of America, Women's and Children's Clinical Services in Tennessee, USA. Elk van hen is reeds lange tijd bezig met het onderzoek naar dit onderwerp en duidelijk en consistent in hun bevindingen. Toch zijn ze kritisch voor zichzelf zoals dr. Clark die zelf ooit nog geloofde in de hypothese van anafylaxie, maar hier van afgestapt is en nu de hypothese van een systemische inflammatoire reactie naar voor brengt (1, 12).

De term vruchtwaterembolie

Wat doe je met een term die de inhoudelijke lading niet meer dekt (1)? Kan je die blijven gebruiken gewoon omdat je dat historisch zo gewend bent? Zeker het ‘embolie’-gedeelte wordt niet meer aanvaard. Minder fout is ‘vruchtwater’, want in principe is vruchtwater op zich neutraal, maar zijn het de vruchtwatercomponenten, zoals foetaal debris die de inflammatoire reactie in gang kunnen zetten. De enige keer dat getracht werd de term te veranderen was door Clark in 1995 in “anafylactoid syndrome of pregnancy”(12). Nog sporadisch wordt deze term gebruikt door onderzoekers, maar ingeburgerd is ze niet. Deze term is in principe ook niet juist omdat er nog geen bewijs werd gevonden van primaire mastcel-degranulatie. De ideale omschrijving zou de link moeten leggen met een systemische inflammatoire reactie door vruchtwatercomponenten, misschien iets als “SIRS of birth”? Zolang er geen bewijs is van het effectieve werkingsmechanisme is het misschien het verstandigst om helemaal geen nieuwe term voor te stellen en het dus nog even te houden bij vruchtwaterembolie. Al was het maar om een gemeenschappelijk taalgebruik te behouden en zo het onderzoek in de literatuur wat te vereenvoudigen.

Onderzoeksmethodiek en patiëntenregistraties

Onderzoek naar vruchtwaterembolieën is een uitdaging omwille van de ernst en zeldzaamheid van deze aandoening. Prospectieve studies zouden ideaal zijn, maar tenzij deze lopen over een zeer lange periode is het moeilijk om genoeg cases te vinden om generaliseerbare resultaten te bekomen. De huidige onderzoeken zijn dan ook meestal retrospectief en populatiegebaseerd op basis van routinegecollecteerde ziekenhuis-data, bijvoorbeeld via de ICD-codes van het WHO. Echter vaak wordt de kwaliteit van deze data in vraag gesteld (een verhoogd risico op verkeerde of incomplete codering). Ook de validiteit van de cases is onzeker, zeker in het geval van vruchtwaterembolieën waar gemakkelijk vals-positieve cases genoteerd worden en vals-negatieve geëxcludeerd (zie hoofdstuk incidentie) (7, 55).

Een belangrijk initiatief is het International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS), uitgaande van het National Perinatal Epidemiology Unit (NPEU) te Oxford University. Dit is een multinationale collaboratie van organisaties met als bedoeling het faciliteren van studies over zeldzame (incidentie van minder dan 1 op 2000) en ernstige aandoeningen tijdens zwangerschap of geboorte. Vruchtwaterembolieën behoren hiertoe, maar ook bijvoorbeeld

uterus ruptuur, eclampsie, acute fatty liver, placenta accreta/increta/percreta, primaire immune trombocytopenia,... Vele van deze ernstige complicaties van de zwangerschap treden slecht sporadisch op en zijn daardoor moeilijk te bestuderen. Behandeling is dan ook vaak niet gebaseerd op robuuste evidentie. De organisaties in dit netwerk proberen toch een hoge kwaliteit van onderzoek te bereiken op regionale, nationale of internationale basis door het aanbieden van uniforme case definities, een gemeenschappelijke methodologie en specifieke data collectie tools. Gebruik maken van deze mogelijkheden kan de validiteit van onderzoek verhogen en is dus aan te raden voor iedereen die onderzoek voert op dit terrein. Het uiteindelijke doel is de quality of care voor moeder en kind te verhogen door een beter onderbouwd beleid en klinische praktijk (55, 56).

Voor vruchtwaterembolieën is dit een zeer toepasselijk initiatief aangezien, zoals hoger besproken in het hoofdstuk incidentie, de verwerving en vergelijkbaarheid van cijfers te wensen over laat. Het INOSS (2010) en zijn leden zijn echter nog prille organisaties, enkele pas opgericht tijdens het maken van deze masterproef, waarvan de meeste onderzoeken nog lopende zijn of de resultaten nog niet gepubliceerd. Dit initiatief moet dus nog zijn nut bewijzen, maar eerste resultaten zoals deze van het UKOSS zijn alvast veelbelovend.

Onder de mantel van het INOSS werken vele (nationale) organisaties zoals AMOSS (Australië), AuOSS (Oostenrijk), GerOSS (Duitsland), NOSS (Noordse landen), UKOSS (Verenigd Koninkrijk), ITOSS (Italië), SOSS (Slovakije), NethOSS (Nederland) en CatOSS (Catalonië, Spanje). Ook Frankrijk en Portugal werken samen met INOSS zonder evenwel een afgeleide naam. Sinds januari 2012 hebben we ook het Belgische BOSS (56, 57).

Deze nationale organisaties werken zoveel mogelijk volgens de systematiek van het INOSS, maar de onderzochte aandoeningen en looptijd van onderzoek kunnen wel wat variëren. Zo leggen voorlopig nog niet alle INOSS-leden zich toe op onderzoek naar vruchtwaterembolieën. Voor landen met een klein aantal inwoners is er ook een langere duur van onderzoek nodig om een voldoende aantal cases te treffen. In België blijft het onderzoek tot nu toe beperkt tot uterusruptuur, eclampsie, post-partum hysterectomie en embolisatie van de uteriene arteriën.

De koploper is het UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) van het Verenigd Koninkrijk. Hier worden anonieme beschrijvende, case-control en cohort studies uitgevoerd via een maandelijks case-collectie systeem. Elk ziekenhuis met een gynaecologische afdeling wordt gevraagd om 4 verantwoordelijke personen aan te duiden die moeten rapporteren aan het

UKOSS. Elke maand ontvangen deze personen een rapportage-kaart met een lijst van zeldzame obstetrische aandoeningen, waaronder vruchtwaterembolieën. Hierop moeten ze aanduiden of deze zijn voorgevallen tijdens de laatste maand en de kaart terug te sturen, ook indien er niets voorgevallen is. Deze gegevens worden dan gebruikt voor verder onderzoek (58).

Ook in de Verenigde Staten werd een beloftevol project opgericht, het internationale AFE Patient Registry dat in 2008 is opgericht door het Baylor College of Medicine in samenwerking met de AFE Foundation, dit laatste is een internationale nonprofit patiëntenbelangenvereniging. Samen hebben de onderzoekers tot doel een grote database te creëren om zo kennis over incidentie en overleving te bekomen en de relaties tussen verschillende biochemische en immunologische kenmerken van overlevers en hun kinderen te onderzoeken. Via de site kunnen zowel slachtoffers als gezondheidswerkers die betrokken waren zich aanmelden. Daarna wordt met hen contact opgenomen om deel te nemen aan de onderzoeken (1, 59).

6. Conclusie

Een vruchtwaterembolie is een zeer ernstige complicatie van de bevalling. Ook al komt dit maar zelden voor, toch is het dodelijke karakter een voldoende reden om deze aandoening grondig te bestuderen en verder onderzoek aan te moedigen.

Een standaarddefinitie is er niet, maar de triade hartstilstand (of hypotensie), hypoxie en coagulopathie vormen de basis van de diagnose. Een post-mortem autopsie kan confirmerend zijn als foetaal debris in de maternale circulatie aangetoond wordt, maar is niet pathognomisch op zich. De aandoening wordt dus voornamelijk klinisch gediagnosticeerd, bij uitsluiting van andere mogelijke oorzaken.

De pathofysiologie is nog niet achterhaald. Eerst had men de hypothese van een fysische obstructie van de maternale circulatie met vruchtwater. Deze werd in de jaren '90 ontkracht en nieuwe ideeën zoals anafylaxie en massieve complementactivatie werden onderzocht. Huidige inzichten gaan eerder in de richting van een systemische inflammatoire respons.

De incidentie varieert tussen de 1,9/100 000 en 6/100 000 gevallen. De aandoening is dus erg zeldzaam. De relatieve variatie tussen de cijfers uit verschillende regio's heeft te maken met het kleine aantal cases en gebrek aan uniformiteit tussen definities en methodieken.

De mortaliteit na het optreden van een vruchtwaterembolie is aanzienlijk, variërend tussen 11% en 35% voor de moeder en 17% en 38% voor het kind. Ook de morbiditeit is voor beide niet te onderschatten, met een grote kans op neurologische sequelen.

Uit de onderzochte studies blijkt dat keizersnede, instrumentele verlossing, hogere leeftijd van de moeder (≥ 35 jaar), inductie van de arbeid en placenta previa de voornaamste risicofactoren zijn. De meeste hiervan kunnen gelinkt worden met een traumatische toegang tot de maternale vasculatuur. Dit zijn echter allemaal risicofactoren waarop interfereren niet kan of niet zinvol is. De maatschappelijke kosten van ingrijpen wegen niet op tegen de minieme kans op het optreden van een vruchtwaterembolie.

Het beleid bij een vruchtwaterembolie bestaat primair uit het tijdig herkennen van de symptomen. Een goede kennis van dit fenomeen onder verloskundigen is aan te raden, want een vroege herkenning en behandeling kan de overlevingskansen verhogen. Thuis bevallen is in dit opzicht alvast geen goed idee. Het nut van labomerkers ter ondersteuning van de

diagnose is nog niet bewezen. De behandeling van vruchtwaterembolieën is voornamelijk supportief en bestaat uit twee pijlers: aanpak van de cardiopulmonaire collaps en de behandeling van DIC. Een vast protocol hiervoor is aan te raden. Bij een fatale vruchtwaterembolie is een autopsie geïndiceerd.

Verder onderzoek op elk domein van vruchtwaterembolieën is aan te bevelen. Een voorkeur gaat echter uit naar de pathofysiologie omdat kennis hierover essentieel kan zijn voor de behandeling van vruchtwaterembolieën. Onderzoek naar het beleid bij vruchtwaterembolieën is ook een prioriteit omdat een correcte aanpak heden ten dage de enige mogelijkheid is om een vruchtwaterembolie te overleven. De laatste jaren worden steeds meer initiatieven opgericht om het onderzoek naar deze en andere zeldzame obstetrische aandoeningen te optimaliseren. Dit is alvast veelbelovend voor de toekomst.

7. Referenties

1. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Feb;123(2 Pt 1):337-48. PubMed PMID: 24402585. Epub 2014/01/10. eng.
2. Rath WH, Hoferr S, Sinicina I. Amniotic fluid embolism: an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014 Feb 21;111(8):126-32. PubMed PMID: 24622759. Pubmed Central PMCID: 3959223.
3. Sisodia SM, Bendale KA, Khan WA. Amniotic fluid embolism: a cause of sudden maternal death and police inquest. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2012 Dec;33(4):330-4. PubMed PMID: 22835973. Epub 2012/07/28. eng.
4. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009 Nov;201(5):445 e1-13. PubMed PMID: 19879393. Pubmed Central PMCID: PMC3401570. Epub 2009/11/03. eng.
5. Monga M. Amniotic fluid embolism: a diagnostic dilemma*. *Critical care medicine*. 2012 Jul;40(7):2236-7. PubMed PMID: 22710212. Epub 2012/06/20. eng.
6. Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012 Jun;119(7):874-9. PubMed PMID: 22530987. Epub 2012/04/26. eng.
7. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:7. PubMed PMID: 22325370. Pubmed Central PMCID: PMC3305555. Epub 2012/02/14. eng.
8. Kramer MS, Abenheim H, Dahhou M, Rouleau J, Berg C. Incidence, risk factors, and consequences of amniotic fluid embolism. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013 Sep;27(5):436-41. PubMed PMID: 23930779. Epub 2013/08/13. eng.
9. UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). UKOSS annual report 2013 2013 [Opgehaald op 18 april 2014]. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/annual-reports>.
10. Thongrong C, Kasemsiri P, Hofmann JP, Bergese SD, Papadimos TJ, Gracias VH, et al. Amniotic fluid embolism. *International journal of critical illness and injury science*. 2013 Jan;3(1):51-7. PubMed PMID: 23724386. Pubmed Central PMCID: PMC3665120. Epub 2013/06/01. eng.
11. Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:946576. PubMed PMID: 21969840. Pubmed Central PMCID: PMC3182579. Epub 2011/10/05. eng.
12. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995 Apr;172(4 Pt 1):1158-67; discussion 67-9. PubMed PMID: 7726251. Epub 1995/04/01. eng.
13. Benson MD. Anaphylactoid syndrome of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 Sep;175(3 Pt 1):749. PubMed PMID: 8828446. Epub 1996/09/01. eng.
14. Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. *Medical hypotheses*. 2007;68(5):1019-25. PubMed PMID: 17112682. Epub 2006/11/23. eng.
15. Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S, Pomara C, Turillazzi E, Neri M. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2009 Mar;454(3):283-90. PubMed PMID: 19172292. Epub 2009/01/28. eng.
16. Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, J VANR. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012 Aug;91(8):991-5. PubMed PMID: 22568783. Epub 2012/05/10. eng.
17. PRISMA Statement. 2009 [Opgehaald op 20 februari 2013]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>

18. Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014 Jun;40(6):1507-17. PubMed PMID: 24888909.
19. Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM). Rapport du mortalité maternelle 2001-2006 [Opgehaald op 10 november 2012]. Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/mortalite_maternelle/rapport_mortalite_maternelle.pdf.
20. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010 Jun;53(2):322-8. PubMed PMID: 20436307. Epub 2010/05/04. eng.
21. Locksmith GJ. Amniotic fluid embolism. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1999 Sep;26(3):435-44, vii. PubMed PMID: 10472063. Epub 1999/09/03. eng.
22. Dean LS, Rogers RP, 3rd, Harley RA, Hood DD. Case scenario: amniotic fluid embolism. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):186-92. PubMed PMID: 22129534. Epub 2011/12/02. eng.
23. van der Poll T, de Jonge E, ten Cate H. Cytokines as Regulators of Coagulation. *Molecular Mechanisms of Disseminated Intravascular Coagulation* 2013.
24. Lockwood CJ, Bach R, Guha A, Zhou XD, Miller WA, Nemerson Y. Amniotic fluid contains tissue factor, a potent initiator of coagulation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1335-41. PubMed PMID: 1957857.
25. Roberts CL, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010 Oct;117(11):1417-21. PubMed PMID: 21126320. Epub 2010/12/04. eng.
26. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstetrics and gynecology*. 2010 May;115(5):910-7. PubMed PMID: 20410762. Epub 2010/04/23. eng.
27. Studiecentrum voor perinatale epidemiologie (SPE). Jaarrapport 2012 [Opgehaald op 1 april 2013]. Available from: http://www.zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Cijfers/Cijfers_over_geboorte_en_bevalling/SPE_jaarrapport%202012.pdf.
28. Kristufkova A, Borovsky M, Korbel M, Knight M. Amniotic fluid embolism - Investigation of fatal cases in Slovakia in the years 2005-2010 compared with fatal cases in the United Kingdom. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2013 Sep 27. PubMed PMID: 24077236. Epub 2013/10/01. Eng.
29. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age. *Journal of women's health (2002)*. 2009 Mar;18(3):327-9. PubMed PMID: 19243272. Epub 2009/02/27. eng.
30. McDonnell NJ, Percival V, Paech MJ. Amniotic fluid embolism: a leading cause of maternal death yet still a medical conundrum. *International journal of obstetric anesthesia*. 2013 Nov;22(4):329-36. PubMed PMID: 24035408. Epub 2013/09/17. eng.
31. Tuffnell DJ. United kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005 Dec;112(12):1625-9. PubMed PMID: 16305565. Epub 2005/11/25. eng.
32. You F, Huo K, Wang R, Xu D, Deng J, Wei Y, et al. Maternal mortality in Henan Province, China: changes between 1996 and 2009. *PLoS one*. 2012;7(10):e47153. PubMed PMID: 23071740. Pubmed Central PMCID: PMC3470574. Epub 2012/10/17. eng.
33. EURO-PERISTAT. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 [Opgehaald op 10 november 2012]. Available from: <http://www.europeristat.com/images/doc/Peristat%202013%20V2.pdf>.
34. Martinez-Biarge M, Madero R, Gonzalez A, Quero J, Garcia-Alix A. Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Feb;206(2):148 e1-7. PubMed PMID: 22079054. Epub 2011/11/15. eng.

35. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Critical care medicine*. 2005 Oct;33(10 Suppl):S279-85. PubMed PMID: 16215348. Epub 2005/10/11. eng.
36. Spiliopoulos M, Puri I, Jain NJ, Kruse L, Mastrogiannis D, Dandolu V. Amniotic fluid embolism-risk factors, maternal and neonatal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2009 May;22(5):439-44. PubMed PMID: 19530003.
37. Shihadeh A, Al-Najdawi W. Forceps or vacuum extraction: a comparison of maternal and neonatal morbidity. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2001 Jan-Mar;7(1-2):106-14. PubMed PMID: 12596959.
38. Abenheim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Jul;199(1):49 e1-8. PubMed PMID: 18295171.
39. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PloS one*. 2012;7(12):e52893. PubMed PMID: 23300807. Pubmed Central PMCID: 3531337.
40. Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesthesia and analgesia*. 2009 May;108(5):1599-602. PubMed PMID: 19372342. Epub 2009/04/18. eng.
41. Romero R, Kadar N, Vaisbuch E, Hassan SS. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2010 Aug 1;64(2):113-25. PubMed PMID: 20236259. Pubmed Central PMCID: PMC3021734. Epub 2010/03/20. eng.
42. Oi H, Naruse K, Koike N, Tsunemi T, Shigetomi H, Kanayama N, et al. Predictor of mortality in patients with amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Re*. 2014 Apr;40(4):941-5. PubMed PMID: WOS:000333615200006. English.
43. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. Circulating complement (C3 and C4) for differentiation of SIRS from sepsis. *Advances in therapy*. 2006 Nov-Dec;23(6):893-901. PubMed PMID: 17276958.
44. Legrand M, Rossignol M, Dreux S, Luton D, Ventre C, Barranger E, et al. Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism*. *Critical care medicine*. 2012 Jul;40(7):2059-63. PubMed PMID: 22584758. Epub 2012/05/16. eng.
45. Dobbenga-Rhodes YA. Responding to amniotic fluid embolism. *AORN journal*. 2009 Jun;89(6):1079-88; quiz 89-92. PubMed PMID: 19606561.
46. McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *International journal of obstetric anesthesia*. 2007 Jul;16(3):269-73. PubMed PMID: 17337177.
47. Ho CH, Chen KB, Liu SK, Liu YF, Cheng HC, Wu RS. Early application of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with amniotic fluid embolism. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. 2009 Jun;47(2):99-102. PubMed PMID: 19527973.
48. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Seminars in perinatology*. 2013 Aug;37(4):257-66. PubMed PMID: 23916024.
49. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis research*. 2012 May;129(5):e177-84. PubMed PMID: 21930293.
50. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013 Feb 4. PubMed PMID: 23379279.
51. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *International journal of obstetric anesthesia*. 2013 Jan;22(1):71-6. PubMed PMID: 23159521.

52. Holck G, Farber MK. Flow chart for amniotic fluid embolism management: a tricky tool. *Anesthesiology*. 2012 Aug;117(2):424-5; author reply 5. PubMed PMID: 22828421. Epub 2012/07/26. eng.
53. Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, Phillips LE, Zatta AJ. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology*. 2011 Dec;115(6):1201-8. PubMed PMID: 21720243. Epub 2011/07/02. eng.
54. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2010 Jun;36(4):404-18. PubMed PMID: 20614392.
55. Knight M, Inoss. The International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS): benefits of multi-country studies of severe and uncommon maternal morbidities. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014 Feb;93(2):127-31. PubMed PMID: 24382256.
56. The International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS). 2010 [Opgehaald op 15 juli 2014]. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/inoss>.
57. Belgian Obstetric Surveillance System. 2012 [Opgehaald op 15 juli 2014]. Available from: <http://www.b-oss.be/>.
58. UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). 2005 [Opgehaald op 18 april 2014]. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/ukoss>.
59. The Amniotic Fluid Embolism Foundation. 2008 [Opgehaald op 18 april 2014]. Available from: <http://afesupport.org>.