

ven die gevolgd zou moeten worden in het geval dat een zwangere vrouw aanbevolen beleid weigert. Bij welke richtlijn en op welk punt een grens zou moeten worden gesteld, valt buiten het bestek van de *Leidraad*, met als kanttekening dat de zwangere vrouw ten allen tijde het recht behoudt om handelingen aan haar lichaam te weigeren, wat niet betekent dat haar zorg geweigerd mag worden. De grenzen die individuele vakgroepen of zorgverleners op medisch inhoudelijk gebied willen stellen zijn ter discussie op de werkvloer.

Wellicht zou een volgende versie van de *Leidraad* baat kunnen hebben bij verduidelijking van bovenstaande punten. Een herziening wordt, conform alle NVOG-protocollen, beoogd vijf jaar na publicatie, dus in 2020.

In het kader hiervan zal de Commissie Gynaecoloog en Maatschappij in samenwerking met de KNOV binnenkort een enquête houden onder alle gynaecologen, aios en verloskundigen met als doel de implementatie van de *Leidraad* landelijk in kaart te brengen, evenals tips en adviezen op te halen omtrent verbeterpunten voor de volgende versie.

*) De Commissie Gynaecoloog en Maatschappij bestaat uit *Annemarie van der Steen, Tamara Steenstra Toussaint, Bas van der Sluis, Flora Vernooij, Frederique van Dunné, Martine Hollander en Gunilla Kleiverda*, allen gynaecoloog, en *Kim van Delft, Claire Stamrood, Remko Bosgraaf*, allen AIOS Verloskunde en Gynaecologie.

Referenties

1. Holten L., Hollander M. & de Miranda E. *When the hospital is no longer an option. Defining moments for women choosing home birth in high risk pregnancies in the Netherlands: a multiple case study.* Qual. Health Res. 2018 Oct;28(12):1883-1896.
2. Hollander M., de Miranda E., van Dillen J., de Graaf I., Vandenbussche F. & Holten L. *Women's motivations for choosing a high risk birth setting against medical advice in the Netherlands: a qualitative analysis.* BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17:423

Naschrift auteur

De opstellers van de *Leidraad Verloskundige zorg buiten richtlijnen* schrijven dat die *Leidraad 'in het geheel geen wensgeneeskunde'* betreft en dat mijn stelling daarover problematisch is. Ik heb de *Leidraad* er nog eens op nageslagen en daarin staat toch echt de volgende zin: *'U dient de wens van de zwangere als zij bij haar standpunt blijft altijd te honoreren, ook al hebt u een andere opvatting over wat wenselijk is'*. Duidelijker kan het niet. In mijn opinie heb ik beargumenteerd dat de auteurs van de *Leidraad* dit stellige standpunt bovendien baseren op onjuiste juridische argumenten. Daar gaan de commentatoren echter niet op in.

Over mijn kanttekening dat de *Leidraad* zich sterk concentreert op procedurele aspecten (m.n. de dossierplicht) en nauwelijks medisch/verloskundige grenzen aangeeft voor het geval de zwangere zich niet wil conformeren aan de adviezen van verloskundige hulpverleners, schrijven de auteurs *'de Leidraad is niet geschreven voor het medisch inhoudelijke gedeelte'*. Het zou in de *Leidraad* *'slechts'* gaan om *'de juiste procedure'* te beschrijven die gevolgd moet worden in het geval *'een zwangere aanbevolen beleid weigert'*. Die beperking valt niet te begrijpen nu de *Leidraad*, zoals blijkt uit het hierboven aangehaalde citaat, categorisch zegt dat de wens van de zwangere *'altijd'* moet worden gehonoreerd ook al heeft de verloskundige hulpverlener *'een andere opvatting over wat wenselijk is'*. Dat gaat niet over de procedure maar raakt rechtstreeks de inhoud van de medisch/verloskundige zorgverlening.

Wellicht is het nuttig dat de opstellers van de *Leidraad* zich bij de aangekondigde herziening nog eens verdiepen in de casus die aanleiding vormde voor mijn opinie. In die dramatisch verlopen zaak schreef de verloskundige o.a. het volgende over het met de moeder opgestelde bevalplan:

'Hierna bevalplan gemaakt met haar wensen over de thuisbevalling: - hartje alleen luisteren als iemand het gevoel krijgt dat dit nodig is, maar zeker niet 'standaard';

- inwendig onderzoek *alleen op aanvraag van de barende zelf'*. Ofschoon sprake was van een stuitligging vond de bevalling thuis in bad plaats. De baby kwam levenloos ter wereld. De verloskundige startte met reanimatie, maar staakte die nog voor de ambulance arriveerde. Het tuchtcollège bekritiseert ook hierover de verloskundige nu die *'de verantwoordelijkheid voor het stopzetten van de reanimatie ook nog eens bij cliënte heeft gelaten door haar te vragen of zij wilde dat zij zou stoppen met de reanimatie'*. (Punt 5.10 van de gepubliceerde uitspraak). Deze casus maakt pijnlijk duidelijk waartoe het verabsoluteren van de wens van de zwangere kan leiden. De *Leidraad* draagt daar, wellicht onbedoeld, aan bij. Reden genoeg om bij de aangekondigde herziening (ook) aandacht te besteden aan de medisch/verloskundige buitengrenzen bij het handelen in dergelijke situaties. Dit, zoals de auteurs suggereren, geheel overlaten aan de *'discussie op de werkvloer'* is vragen om de problemen zoals die zich in de besproken casus hebben voorgedaan en dat zou onverantwoord zijn.

prof. mr. J.H. Hubben

Noot van de redactie

Prof. Hubben verwijst naar de tuchtaanklacht waarbij een verloskundige is veroordeeld na een perinatale sterfte bij een stuitpartus thuis. (https://tuchtrecht.overheid.nl/zoeken/resultaat/uitspraak/2018/ECLI_NL_TGZRZWO_2018_147?zoekterm=verloskundige&ecli=ECLI%3ANL%3ATGZRZWO%3A2018%3A147&Pagina=1&ItemIndex=1). Deze verloskundige is door de tuchtrechter op twee punten veroordeeld: het niet lege artis handelen tijdens een neonatale reanimatie en het niet volgen van de *Leidraad*.

Themakatern

Wim Schellekens Symposium

13 juni 2019, Medisch Centrum Haaglanden

dr. Annemijn Aarts, dr. Raffi van de Laar, dr. Olivier van der Heijden *samenstelling en redactie*
dr. Jacques Maas *fotografie symposium*



Paradigmashift in voortplantingsgeneeskunde

dr C.J.C.M. Hamilton *gynaecoloog n.p.*

Het is de vraag welke zienswijze of noviteit ons beleid in de dagelijkse praktijk van de voortplantingsgeneeskunde in de afgelopen 25 jaar het meest veranderd heeft. Kijken we naar de courant gebruikte onderdelen van het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO): deze waren voor 1994 al allemaal beschikbaar. Datzelfde geldt voor de meest courante behandelingsmethoden, inclusief de moderne voortplantingstechnieken.

Vergelijken we de opeenvolgende NVOG-richtlijnen over het OFO, die in die periode verschenen zijn, dan valt op dat de allereerste versie uit 1996 vermeldt dat het doel van het OFO gericht is op het stellen van een diagnose en het bepalen van eventueel aanvullend onderzoek en behandeling. Het woord prognose wordt slechts eenmaal genoemd, maar alleen in het kader van de bewustwording dat er ook *treatment-independent* zwangerschappen kunnen optreden. In de tweede versie uit 2004 staat prognose expliciet als tweede doel van het OFO genoemd. De voornaamste parameters uit de anamnese en het onderzoek worden vermeld. In een appendix is het predictiemodel van Hunault opgenomen. In de Netwerkrichtlijn uit 2011 staat in een *flowsheet* uitgewerkt welk beleid er bij verschillende prognoses gevoerd dient te worden. Is de prognose minder dan 30% dan kan gestart worden met behandeling, is de prognose meer dan 40% dan kan worden afgewacht. Gerandomiseerd onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat in het grijze tussengebied ook het best afgewacht wordt.

Cohort onderzoeken zeggen iets over de kansen van gehele groepen. Een predictiemodel probeert de kansen voor een individueel paar te voorspellen.

De eerste predictiemodellen werden in het midden dan de jaren 90 ontwikkeld. Het model van Hunault, gericht op het voorspellen van de kans op een spontane zwangerschap, is samengesteld uit de gegevens van drie eerder gepubliceerde modellen. In dezelfde periode werden ook de eerste predictiemodellen ontwikkeld voor IVF.

Inmiddels zijn voor diverse onderwerpen predictiemodellen ontwikkeld, zoals voor het voorspellen van de kans op spontane zwangerschap, kans op bevruchting en zwangerschap na IVF en ICSI, kans op zwangerschap na IUI, kans op *poor response* of ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS), kans op het vinden van spermatozoa bij testiculaire sperma extractie (TESE), kans op een kind na TESE, kans op ovulatie, zwangerschap en OHSS bij het polycysteus ovariumsyndroom. Er zijn inmiddels modellen die de kans op zwangerschap op verschillende momenten in het behandeltraject kunnen voorspellen. Het model van Hunault was daar niet voor gemaakt. Ook de kans na een aantal IVF-behandelingen

kan beter worden voorspeld.

Modelontwikkeling houdt niet alleen in het construeren van het predictiemodel, maar ook het (intern en extern) valideren, en idealiter ook uitvoeren van een impactanalyse van het model, om te zien of de invoering van het model daadwerkelijk tot verbeterde en efficiëntere zorg heeft geleid. Niet alle predictiemodellen zijn gevalideerd.

Het beschikbaar komen van die modellen betekent niet dat ze ook direct in de praktijk geïmplementeerd zijn. Wiegerinck heeft een goede eerste aanzet gedaan door een CD-rom uit te brengen waarmee de voorspelling op een computer te berekenen viel. Maar pas vanaf het moment, dat het predictiemodel van Hunault op internet voor patiënten beschikbaar kwam en in het Landelijk Specialistisch Fertiliteitsdossier (LSFD) werd ingebouwd, wordt het dagelijks zeer op grote schaal toegepast. En dat is een goede ontwikkeling want dokters zijn niet goed in staat een prognose op hun eigen intuïtie te geven. Belangrijk voor de implementatie van predictiemodellen is verder, net zoals bij de invoering van nieuwe richtlijnen, dat de voordelen van het gebruik opwegen tegen de nadelen. Aandacht moet er zijn voor de *facilitators* en *barriers* bij zowel patiënten als artsen om implementatie te bevorderen.

Een aan de uitkomst gekoppeld beleid dat algemeen aanvaard is, helpt daarbij.

In de toekomst zullen meer modellen moeten worden gevalideerd. Ook moeten impactanalyses worden gedaan en positieve bevindingen zullen de verdere ontwikkeling alleen maar bevorderen.

Het, in de toekomst, opnemen van alle gevalideerde modellen in het LSFD zal het gebruik stimuleren en arts en patiënt helpen voor de meest effectieve en kostenefficiënte behandeling te kiezen. Anderzijds biedt een correct gebruik van het LSFD de mogelijkheid tot de ontwikkeling en validatie van verbeterde predictiemodellen.



Carl Hamilton

'Wij zijn gericht op de vaginale baring' achterhaald principe

prof. dr. Jan G. Nijhuis *em. hoogleraar obstetrie, MUMC+, Maastricht*

'Wij zijn gericht op de vaginale baring' werd gebruikt als een verklaring waarom in een bepaalde kliniek de sterfte hoger was dan verwacht. Nederland is qua gezondheidszorg, met een sterke eerste lijn, een conservatief land en dat heeft invloed op onze zorg. Zo is de perinatale sterfte nog steeds te hoog, maar anderzijds behoort ons percentage keizersneden bij de laagste drie van Europa (european-ristat.com). Uit dezelfde cijfers blijkt dat er geen echte relatie is tussen het sectiopercentage en perinatale sterfte. In Zweden bijvoorbeeld zijn ze allebei laag.

Een probleem is dat we in casuïstiek, bij *perinatal audit*, en bij enquêtes tijdens cursussen foetale bewaking zien, dat we snelheid willen. Hierbij worden kreten gebruikt als *'de zweeperover', 'zorg ervoor dat ze voor 23.00 uur bevallen is', 'oxytocine mag je ophogen als er onvoldoende pijn is'* (ook in de latente fase), *'stopzetten van oxytocine doe je niet'*, en *'we doen het zo omdat we het hier altijd zo doen'*.

Dit draagt niet bij aan de kwaliteit van zorg.

Een ander aandachtspunt is dat bleek dat maar in één op de drie ziekenhuizen epidurale analgesie 24/7 echt laagdrempelig beschikbaar is.

Weer een ander aandachtspunt is dat veel gezegd wordt: *'druklijnen zijn bij ons verboden'*. Terwijl in een controlegroep van een *trial* een druklijn bij 20% alsnog nodig was, dat bij meer druk (met een druklijn gemeten) de kans op een sectio lager is, dat door amnioninfusie bij oligohydramnion er minder sectio's zijn, en het 'uitspoelen' van meconium leidt tot een reductie van NICU-opnames van meer dan 50% (zie hiervoor de Cochrane-analyses). Het is een kunstfout om de druklijn af te schaffen.

Medicolegaal en bij letselclaims zie je de gevolgen van deze

onvoldoende échte aandacht voor de verloskundige zorg:

- het dossier is onvoldoende op orde,
- niet duidelijk is of de zwangere voldoende geïnformeerd is conform de WGBO
- de dosering oxytocine is te hoog of niet duidelijk.

Daarnaast wordt het CTG onvoldoende vaak en onvoldoende structureel beoordeeld. De keizersnede kan niet snel genoeg worden uitgevoerd en de gynaecoloog en de kinderarts zijn niet altijd tijdig aanwezig.

Bij de bevalling na een keizersnede (*trial of labour*, TOL) is het vaak niet duidelijk welke informatie is gegeven, maar ook het risico van een TOL wordt onderschat. De a(n)ios of klinisch verloskundige tobt in de nacht met een CTG, en in het team zijn er geen heldere afspraken. Een MBO wordt soms nog gebruikt, ook al denkt men aan een ruptuur, terwijl een spoedsectio dan de enige echte oplossing is. Bij een (dreigende) ruptuur is een afwijkend CTG een belangrijke voorspeller (Leids onderzoek), en door het hoge risico van sterfte (10%) is een *positive predictive value* van 2% zelfs nog acceptabel: een sectiolitteken 'met iets', is een *repeat sectio*.

Tenslotte is het niet duidelijk hoe wij de zwangeren bij de zorg betrekken. In hoeveel ziekenhuizen is het licht 's nachts echt aan en kan de informatie die op hun website staat ook 24/7 worden waargemaakt? Vertellen wij de zwangere die haar eerste kind verwacht, dat zij maar 7,4 % kans heeft op een thuisbevalling, 10,7% poliklinisch, en dat zij dus 82% kans heeft in de tweede lijn te bevallen? Dat haar kans op een sectio 16,2% is en op een kunstverlossing 13,4% (www.perined.nl)?

Eerlijke informatie leidt tot betere betrokkenheid en minder frustratie. Dat voorkomt ook dat de zwangere getraumatiseerd wordt en de toevlucht neemt tot holistische verloskunde of juist een 'keizersnede op verzoek'.

Feitelijk is de baring een 'noodzakelijk kwaad' waar in korte tijd veel schade kan ontstaan bij een kind dat anno 2019 een levensverwachting heeft van bijna 100 jaar! Jonathan Wells noemt dit het *obstetric dilemma*: we worden relatief prematuur geboren, we krijgen grotere hoofden (meer herseninhoud), we grijpen meer in bij de voortplanting (IVF/ICSI, hoge leeftijd, hoge BMI, etc.), en we zijn op twee benen gaan lopen. Mogelijk zal daardoor de vaginale baring op termijn verdwijnen. En tenslotte, de natuurlijke weg is niet altijd de beste weg: de natuur is namelijk niet geïnteresseerd in dat ene kind, maar alleen in de 'soort'.

Uiteindelijk gaat het niet om de vaginale baring, maar wel om goede voorlichting en betrokkenheid, waardoor de zwangere de zwangerschap en bevalling positief beleeft en haar kind in optimale conditie geboren wordt.



Jan Nijhuis

Klinisch onderzoek: krabben waar het niet jeukt

prof. dr. J.L.H. Evers em. hoogleraar obstetrie & gynaecologie, MUMC+, Maastricht

Omdat onze voormalige EU-partners het zo kernachtig kunnen uitdrukken wil ik beginnen met twee recente citaten. Het eerste van Peter Braude en Martin Johnson: *'It seems that priority is given to making a healthy profit by offering new techniques to vulnerable patients rather than first establishing that the techniques are efficacious and safe. Indeed, the paucity of randomised studies (...) is a sad hallmark of the IVF profession today. Is it not time that our professional societies require (...) scientific proof before allowing new techniques?'* (Braude en Johnson, 2019). Het tweede citaat is van Jack Wilkinson et al.: *'We are not sympathetic to the argument that a requirement for rigorous prospective treatment evaluation would impede progress in the field. It is not at all clear that a 'right to try' philosophy, where treatments are sold to vulnerable people on a speculative basis, benefits anyone other than the people making the sale, and may well cause harm'* (Wilkinson et al, 2019).

Beide citaten schetsen de betreurenswaardige situatie waarin ons vak, en dan vooral de geassisteerde voortplanting, terechtgekomen is nu gedegen klinisch onderzoek geen prioriteit meer lijkt te hebben. Kwetsbare patiënten - die álles willen doen om zwanger te worden - worden belast met vaak kostbare behandelingen waar geen wetenschappelijke basis voor bestaat. Voor klinici is een gedegen scholing in klinisch-wetenschappelijk onderzoek zinvol, ook indien zij slechts met de resultaten ervan geconfronteerd zullen worden. De Britse *Human Fertilisation and Embryo Authority* (HFEA) heeft een aantal *add-ons* bij de IVF-behandeling kritisch doorgelicht en kwam tot de bevinding dat er onvolgende wetenschappelijke onderbouwing is voor de effectiviteit en veiligheid van een groot aantal daarvan:

- assisted hatching,
- intrauterine culture,
- reproductive immunology tests and treatment,
- IMSI (Intracytoplasmic Morphologic Sperm Injection),
- PCSI (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection) en
- PGT-A op dag 3.

Zij constateerden daarnaast dat er *conflicting evidence* is voor

- Artificial Egg Activation by Calcium Ionophore,
- elective freezing in all cycles,
- embryo glue,
- endometrial scratching,

- *time-lapse imaging*' en

- PGT-A op dag 5.

Zij adviseren om de patiënt eerlijk voor te lichten over dit ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing en meer onderzoek te doen naar met name de laatstgenoemde *add-ons* (HFEA, 2019). De literatuur overziend, ontbreekt er robuuste *evidence* voor veel van wat wij doen in de voortplantingsgeneeskunde. Ik licht dit toe aan de hand van een voorbeeld: *endometrial scratching*. Mijn conclusies zijn: de *evidence* die we hebben is vaak matig van kwaliteit en zelden extern gevalideerd. Vroege RCT's vertonen vaak selectieve publicatiebias (niemand is geïnteresseerd in kleine RCT's met een negatieve uitkomst). Vroege systematische reviews zijn derhalve per definitie ook *biased*. Er is behoefte aan minder - maar beter - onderzoek. Er is behoefte aan minder - maar betere - systematische reviews. De Cochrane filosofie moet op de schop, iedere amateurkok weet dat je alleen lekker kunt koken met goede ingrediënten.

Referenties

Braude P, Johnson MH. Reflections on 40 years of IVF. BJOG 2019;126:135-137

Wilkinson J, Bhattacharya S, Duffy J, Kamath MS, Marjoribanks J, Repping S, Vail A, van Wely M, Farquhar CM. Reproductive medicine: still more ART than science? BJOG 2019;126:138-141.

HFEA: Show patients evidence for treatment "add-ons," fertility clinics are told. BMJ 2019; 364 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1226> BMJ 2019;364:1226



Hans Evers

Willem van Rhenen

Het werk verandert

prof. dr. W. van Rhenen bedrijfsarts en bestuurder bij Arbo Unie en hoogleraar bij Business Universiteit Nyenrode

Jan Rotmans, hoogleraar aan de Erasmus Universiteit, zegt dat we niet zozeer leven in een tijd van verandering, maar in een veranderend tijdperk. Ik denk dat hij gelijk heeft. Was het werk van de boer jaren geleden nog op het land, tegenwoordig is een veehouder van 500-1000 koeien nog hooguit vier uur bezig met zijn bedrijf. Via de laptop wel te verstaan. Dat geldt ook voor de medische professie. De arts heeft niet alleen concurrentie gekregen van internet, maar diverse algoritmen dreigen de dokter naar de zijlijn te manoeuvreren. IBM Watson Health is een fraai voorbeeld van waarmee diagnostiek anno 2019 kan worden bedreven.

In dit veranderend tijdperk staat de productiviteit ook onder druk. Daar waar de gemiddelde werknemer eind 19e eeuw nog gemakkelijk 70-80 uur per week kon werken is de werkweek inmiddels teruglopen naar 30 à 40 uur. Sterker nog, CBS/SCP hebben berekend dat in Nederland mensen tussen de 20 en 65 jaar gemiddeld 25 uur betaald werk verrichten. Als je dan bedenkt dat 25 uur slechts 15% van de week is, dan is het lastig uit te leggen dat we collectief zoveel klagen over werkdruk. Zeker één op de vier werknemers heeft last van stress, één op de zes werknemers loopt *burn-out* rond (een verdubbeling met twintig jaar geleden) en het aantal recepten dat voor een depressie wordt uitgeschreven is in tien jaar tijd verdrievoudigd. Een opmerkelijke paradox dus waarbij we steeds minder (lijken te) werken, maar wel steeds meer psychische problemen krijgen.

De oorzaak van die psychische problemen kan in vele richtingen gezocht worden. *Veel werk in te weinig tijd, van handwerk naar hoofdwerk, veel te weinig mensen* en meer van deze *oneliners* doen het over het algemeen goed en leggen de beïnvloedingsmogelijkheid vooral buiten jezelf. Traditioneel is de veronderstelling dat stressreacties vooral het gevolg zijn van stressoren. Een grote stapel werk is een stressor, te veel nachtdiensten is een stressor en een lastige baas is een stressor. Het opmerkelijke bij deze gedachtegang is dat deze 'stressoren' niet voor iedereen gelden. Een grote stapel werk wordt door een groot aantal werknemers ook als een uitdaging gezien. Dat geldt ook voor nachtdiensten en zelfs voor sommige bazen. Wat dus een stressor voor de één kan zijn, is een uitdaging voor de ander. Het *Job Demands-Resources* model (JD-R-model) kan dit verschil verklaren. De Job-demands die tot een stressor gepromoveerd (of gedegradeerd) worden zijn pas een stressor als er een energiebron ontbreekt. Bijvoorbeeld de sauna. Sommigen kunnen echt genieten van de sauna. Anderen juist niet. Maar als we de bezoekers van de sauna vertellen dat ze gratis in de sauna mogen, maar dat wij bepalen wanneer ze er weer uit moeten, zullen nog maar weinig mensen plezier beleven aan de sauna. Dit komt door het wegnemen van een stuk autonomie. Autonomie is dan ook een belangrijke energiebron. Twee andere belangrijke energiebronnen zijn: competentie en verbinding. Voelt men zich vaardig genoeg om de taken te doen die er gevraagd worden en ervaart men steun in de directe omgeving (collega's, leidinggevende, vrienden, thuisfront e.d.). Door meer te sturen op deze energiebronnen zal elke werknemer (arts of niet) beduidend tot geen stress meer ervaren in het werk.

Lunchen met Louis Schellekens, gynaecoloog en mecenas

Mieke Kerkhof

Historische beelden: privé archief. Overige fotografie Arnaud Mooij, Echt Mooij Fotografie

December 2017. Het bestuur van de Wim Schellekens Stichting vraagt mij of ik Louis Schellekens wil interviewen. Met het zilveren jubileum van de Wim Schellekens Stichting in het vizier, moet er extra aandacht komen voor vader Wim en zoon Louis Schellekens. Vereerd neem ik de opdracht aan, mij realiserend dat ik totaal geen voorkennis heb. Wie is Wim en wie is Louis? Wie zijn die inspirerende mannen, die hun protégés, jonge onderzoekers in de gynaecologie, maar blijven spekken met hun gulle gaven? Hoog tijd voor een grondige exploratie.

De ontmoeting

Dus ga ik naar Limburg. Bij de provinciegrens word ik al warm. 'De Limburgers heten u welkom,' zo lees ik, dat klinkt toch heel veel gastvrijer dan de tekst op al die andere provincieborden. Het is een nuanceverschil, maar 'Welkom in de provincie Noord Brabant' vind ik onpersoonlijker. In Voerendaal staat Louis al op de uitkijk. Vorstelijk word ik verwelkomd in zijn smaakvol ingerichte, kraakheldere huis. Onmiddellijk voel ik een goede sfeer. Ik zie mooie kunst uit binnen- en buitenland, ik zie voorwerpen uit het verleden en de huidige tijd, fijne meubels, mooie vloerkleden, allerlei

grappige details, maar bovenal zie ik Louis, die ik meteen mag tutoyeren.

Louis laat mij voorgaan door de glazen deur van de hal naar de woonkamer. Een langwerpige sticker, daarop bevestigd, adviseert ons een duwende beweging te maken. Het is alsof er iets ontsloten gaat worden. De Schellekensgeschiedenis zal voor mij niet lang meer in nevelen gehuld zijn... Louis heeft zich op mijn komst voorbereid. Op tafel liggen enkele belangrijke documenten: oude artikelen, proefschriften, een fotoboek. Allemaal voor mij! Ik mag ze voor langere tijd lenen en er vrij uit putten. Leuker kan Louis het voor mij niet maken. 'Zeg, Mieke, het is nu een mooi moment om de koffie te laten doorlopen,' stelt hij vast. Louis heeft de regie, ik had allerlei vragen bedacht, zoals het een goed onderzoeksjournalist betaamt, maar krijg weinig kans om ze te stellen. Dat is geen punt, want hij vertelt aantekelijk enthousiast. Louis steekt snel van wal, we hebben immers een boel te bespreken. Dus om nou over koetjes en kalfjes te beginnen, dat zou zonde van de tijd zijn. Ik bied hem aan om straks ergens te gaan lunchen, maar Louis heeft zelf al een 'eenvoudig soepje' gemaakt voor tussen de middag.



Wim Schellekens, naamgever van de Stichting en vader van Louis.

Dr. Wim Schellekens (1891-1977)

- geboren in Vught
- artsexamen Universiteit van Amsterdam
- Rode Kruis Ziekenhuis bij Parijs
- 1917 assistent chirurgie (Rutgers), assistent gynaecologie (Maasland)
- 1919 dissertatie TBC glandula parotis
- 1928-1956 hoofd afdeling gynaecologie en obstetrie van het Johannes de Deo Ziekenhuis in Den Haag

Vader Wim werd in het jaar 1891 geboren te Vught. Louis overhandigt mij een oud klein fotoalbumje met de tekst 'Opa als gynaecoloog'.

Wim was in de Eerste Wereldoorlog werkzaam bij het Rode Kruis als assistent-geneeskundige in een militair hospitaal bij Parijs, waar nu de wijk *La Défense* gevestigd is. De slachtoffers uit de Franse loopgraven werden in een particulier landhuis, Villa Precatalans, verzorgd. Louis vertelt dat de verbrijzelde extremititeiten al op de slagvelden door barbiers werden geamputeerd. In 1916 verminderde, door de invoering van de tetanusvaccinatie, de mortaliteit op het slagveld van 95% naar 5%.

Wim werd in 1917 assistent-chirurg in Den Haag, bij Rutgers en verleende hand- en spandiensten voor de gynaecologen. Gynaecoloog en collega Maasland deed al snel de 'nachtelijke verloskunde' aan hem over. En zo kon het verkeren dat Wim toch voor het vak gynaecologie koos, terwijl hij aanvankelijk de heilkunde ambiëerde. Louis vertelt over de Haagse tijd van zijn vader: 'Echte Haagse heren hadden puntboorden. Mijn vader had een slap boordje.' Wim werd in Haagse kringen als een informele Brabander gezien, hij zou te ordinair zijn. Wim was een begenadigd operateur. Hij voerde grote oncolo-

gische operaties uit en was zeer bedreven in de vaginale chirurgie, evenals zijn tijdsgenoot Van Bouwdijk Bastiaanse in Amsterdam. Hij kon met de diverse collegae goed overweg.

Wim was fel anti-Duits. Tijdens de Tweede Wereldoorlog verschaftte hij de Duisters geen inzage in medische dossiers. Samen met de chirurg en de internist (Peutz, bekend van het syndroom van Peutz) weigerden ze dat ten enen male. De directeur van het Westeinde, een zekere Ficq, verzocht het trio om de vijand te dienen. De drie mannen hebben tegen Ficq gezegd: 'Kies voor óns standpunt, anders maken wij wereldkundig dat je heult met de Duitsers. Dan weet je wat je te wachten staat.'

Wim Schellekens was van 1928-1956 hoofd van de afdeling gynaecologie en obstetrie van het katholieke Johannes de Deo Ziekenhuis in Den Haag, dat in 1969 werd omgedoopt tot Westeinde Ziekenhuis. Hij heeft hier onder meer samengewerkt met Theo van Sante, die later naar Heerlen ging. Ook Theo van Sante was goed in de vaginale chirurgie. Louis leerde veel van hem en 'deed vijf VUE's per dag, drie kwartier uit en thuis.'

Schellekens stichtte in de jaren 33-34 het Mariapaviljoen met op de begane grond verloskunde, op de tweede etage, zoals Louis het beschrijft, de 'schone gynaecologie,' en op de tussenlaag 'een rommelafdeling,' waar mastitis- en endometritispatiënten lagen en ook de arts-assistenten in hun piketkamer. Het ziekenhuis was 'je van het', de *crème de la crème* werd daar opgenomen, zoals bijvoorbeeld de eega's van ministers en diplomaten. Ook de collegae Mastboom, Seelen, Kok waren hier door de jaren heen werkzaam. Louis was tijdens de bouw van het Maria paviljoen zes jaar oud en ging op de bouwplaats tegeltjes jatten om daarmee te knutselen.





Dr. Louis Schellekens (*1929)

- lagere school en gymnasium in Den Haag
- 1947 eindexamen (vertraagd door WO II)
- 1955 artsexamen Rijksuniversiteit Utrecht
- 1955-1956 opleiding Westeinde ZH (vader en Mastboom)
- 1956-1959 opleiding AZU (prof. Plate)
- 1959 chef de clinique Heerlen (Th van Sante)
- 1960 promotie (bloeddrukverlagende geneesmiddelen in de zwangerschap)
- 1969 chef de clinique Radboud (gynaecologie, endocrinologie en infertilitet)
- 1971 terug naar Heerlen (prolactineremming, EDA, hyperandrogenisme)
- 1977-1983 bestuur NVOG
- 1987 UHD Nijmegen
- 1992 pensioen

Van de vader stappen we over op de zoon. Hierboven een recente foto van Louis, dit jaar gemaakt door een professionele fotograaf, die wij, bij gelegenheid van het jubileum op zijn dak hebben gestuurd.

Louis is in 1929 geboren en is als vijfde kind, de jongste in het rijtje. Hij heeft twee broers en twee zussen, die samen zestien kinderen hebben. Zijn oudste broer is pater Jezuiet. In 1947 doet Louis eindexamen, gevolgd door het artsexamen in 1955. Hij is qua studie geïnspireerd door zijn vader, is penningmeester bij studentenvereniging Veritas, door een maagzweer, opgelopen in het jolige studentenleven, wordt hij afgekeurd voor de militaire dienst. Na zijn artsexamen komt hij bij zijn vader in opleiding, onder Trees Dunselman, zus van Gerard Dunselman sr.

Louis vertelt: 'Ik kreeg gewoon op mijn donder als dat nodig was. Het ging heel goed, er waren geen spanningen, er was een goede balans tussen werk en privé. Ik leefde heel inten-

sief om de nacht- en weekenddiensten heen. Na een jaar en drie maanden ging mijn vader met pensioen. Ik wilde niet bij de inboedel van het ziekenhuis gaan horen en ging voor driejaar naar Plate in Utrecht. Plate was rechtschapen, ik heb veel van hem geleerd. Maar hij was wel een droogkloot.' Louis vertelt verder: 'Door Theo van Sante werd ik naar Heerlen gehaald. In november 1959 reed ik door de oude mijnstreek en zag rookpluimen in de regio. Ik dacht: 'Tjonge-jonge, moet ik het hier uithouden? Toen werd het lente en was het er mooi.'

Louis heeft veel gynaecologen opgeleid. Van 1959 tot 1969 werkzaam in Heerlen, van 1969 tot 1971, onder Mastboom, werkzaam in Nijmegen.

Op wintersport ontmoette hij de directeur van het Heerlense ziekenhuis. Deze zei, bij terugkomst in Limburg, tegen Theo van Sante: 'Ga jij naar Nijmegen en haal Louis terug.' Louis beschrijft Theo - zijn opleider en maat - als een *grand old man*, waarmee hij een erg goed contact heeft. Louis kiest weer voor Heerlen, men is daar verder met het vraagstuk van de abortus provocatus: er is daar vanaf 1967 al een abortuscommissie. Bovendien lukt het toch niet om een lectoraat in Nijmegen te krijgen door stagnatie in de staf.

Promotie Louis

Het proefschrift van Louis verdient een aparte behandeling in dit artikel. Louis droeg het op aan zijn moeder en aan zijn vader en leermeester. In de huidige tijd zou je vader Wim zijn *influencer* kunnen noemen. Het proefschrift van Louis, zijn eigen exemplaar, is een prachtig document. Louis heeft er de tafelschikking van zijn diner bij ingeplakt, alsmede talrijke foto's. Het staat vol handtekeningen van de aanwezigen, het bevat een feestgids met hilarische varia. Het titelblad van de feestgids is 'goedgekeurd door de para-

nymphen.' De varia, opgenomen in de feestgids, zijn nog altijd actueel:

Een dokter is iemand die niets weet over bijna alles en een doctor is iemand die veel weet over bijna niets.

Huis en have worden van vader geërfd, maar een verstandige vrouw komt van de Heer.

En deze, speciaal voor vrouwenartsen:

Spreek tegen elke vrouw of je verliefd op haar bent, tegen elke man alsof hij je verveelt.

Heerlen

In 1971 keert Louis terug naar Heerlen en doet ondermeer onderzoek naar prolactineremming. Hierover zegt hij: "Door de publicaties met Rolland werd Parlodel (met werkzame stof bromocriptine) door de *Food and Drugs Agency* (FDA) toegelaten tot de Amerikaanse markt.'

Over de introductie van epiduraal analgesie zegt hij: 'De ruim honderd Amerikaanse vrouwen afkomstig van de naburige NATO-basis, wilden wel pijnloos bevallen. Een assistent in opleiding, later gevestigd in Weert, had in Boston de techniek bekeken en een instrumentje meegebracht. De arts-assistenten gynaecologie in Heerlen leerden allen deze techniek tijdens hun opleiding en hadden dus de anaesthesisten hier niet voor nodig.'

Radboud

De jaren 1987-1992, terug in het Radboud waren hele vruchtbare. Hij had daar een riante positie. Dikwijls werd hem gevraagd: wat vind jij ervan ouwe rot?

'Als 't moeilijk werd, zei ik, ah... dat is lastig, dat moet je echt aan de professor vragen.'

Wim Schellekens Stichting

Over het oprichten van de Stichting zegt Louis: 'Ik had volgens de berekeningen nu dood moeten zijn. Heb een pensioenfondsje voor mezelf, heb iets aan de familie gedoneerd en aan mijn vrienden in Tanzania.' Louis is daar wel twaalf keer geweest en heeft bijgedragen aan het opleiden van tropenartsen.

Er bleef een substantieel bedrag over. 'Mijn adviseur zei: doe er goeds mee, anders graait de fiscus alleen maar. En zo ontstond het grondkapitaal van de Stichting. Ik heb groot respect voor de school die mijn vader heeft voortgebracht, en daarom heb ik zijn naam eraan gegeven.'

De doelstelling is het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek en het verdiepen van kennis binnen elk aandachtsgebied van het specialisme gynaecologie en obstetrie. Louis gaat verder: 'Ik ben heel tevreden met de activiteiten en prestaties van de Stichting over de afgelopen 25 jaar. Mijn verwachtingen zijn dus ruimschoots vervuld. Aanvankelijk, toen ik de Wim Schellekens Stichting oprichtte, heb ik me actief ingezet voor realisatie van de doelstellingen. Nu en in de toekomst worden de belangen behartigd door het Bestuur en de Wetenschappelijke Raad. Zij omarmen diezelfde doelstellingen. Ik wens het Bestuur en de Wetenschappelijke Raad toe dat ze, bij het benoemen van nieuwe



De Wim Schellekens Stichting

De stichting werd in 1994 opgericht ter nagedachtenis aan dr. W.M.J. Schellekens, van 1926 tot 1956 hoofd van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag. Het doel van de Stichting is het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek en het verdiepen van kennis binnen elk aandachtsgebied van de gynaecologie.

De stichting tracht dit doel te verwezenlijken door o.a.:

- het sponsoren van lezingen;
- het uitnodigen van een *visiting* professor;
- het periodiek toekennen van prijzen als beloning voor een publicatie of onderzoek op het gebied van de verloskunde, gynaecologie of de menselijke voortplanting;
- het geven van financiële steun voor wetenschappelijk onderzoek.

Elke pijler van de NVOG wordt eens in de twee jaar door de Stichting gesponsord.

Samenstelling Stichtingsbestuur

Toine van der Stee, vz., Joost Smeets, penn. Frans Jongen, lid

Samenstelling Wetenschappelijke Raad

Didi Braat, vz., Jacques Maas, secr., Marjolein Kagie, Kirsten Kluivers, Marc Spaanderman, Aukje Meijerink (VAGO-lid)

Vaste adviseur

Louis Schellekens (zeer actief en meedenkend)



bestuursleden, jonge enthousiaste mensen aantrekken, die het vaandel overnemen.'

Hij voegt eraan toe: 'Ons brede specialisme is gesplitst in verschillende aandachtsgebieden, wat ten goede komt aan de patiëntenzorg en aan de verdere ontwikkeling van het specialisme. Toch lijkt het mij belangrijk dat in iedere maatschap de patiënt in een breed kader wordt gezien, door een specialist met een *all-round* visie.'

Hobby's

Louis vertelt in enkele uren zijn hele levensloop. Het kost me druk pennen om hem bij te houden. Als een ware journalist beschrijf ik blad na blad. Ik hang aan zijn lippen en realiseer me dat het een dag is met een gouden randje.

Hij loopt met mij langs zijn kasten en toont zijn liefhebberij voor fietsen en auto's. Diverse schaalmodellen van oldtimers kruisen mijn blik. De peetoom van Louis was in 1946 de eerste Nederlandse importeur van Vespa scooters en daarom heeft hij ook twee schattige scootertjes op een schap staan. De koperen microscoop van zijn vader blinkt op de onderste plank van de boekenkast, met op de achtergrond de complete serie van Lou de Jong, *De geschiedenis van het Koninkrijk der Nederlanden in de Tweede Wereldoorlog*. Een wonderlijke combinatie. Van de oorlog heeft Louis weinig 'last' gehad. Hij heeft tulpenbollen en suikerbieten moeten eten, dat wel.

De microscoop ontlokt hem een mooie uitspraak:

'Patholoog-anatomen zijn het geweten van je praktijk.

Afwisselend is Louis ernstig, dan verschijnt er weer een grote glimlach op zijn gezicht. Het hele huis ademt kleine accenten, die het verhaal van zijn leven illustreren. Zoals een wijwater-

bakje, dat vroeger in alle kamers van katholieke gezinnen aanwezig was, en een nagelborsteltje van de operatiekamer.

Louis dekt zorgvuldig de tafel en trakteert mij op een lunch. Hij leert me het verschil tussen grote en kleine servetten. Een grote servet is voor warme maaltijden, een vingerdoekje voor broodmaaltijden. Hier had ik, als eenvoudige Tukker, totaal geen weet van.

Over vingers gesproken: wat hebben deze handen veel en goed werk verzet. Ik denk bij onze oude collegae weleens 'wat jammer is dat al die ervaring uiteindelijk door de dood van ons wordt afgenomen'.

Anekdoten

Louis vertelt me veel anekdoten die ik tot het laatst bewaard heb. Ook heb ik van Louis' assistenten nog het een en ander vernomen.

Louis woonde in Utrecht colleges bij van hoogleraar chirurgie professor Nuboer. (Nuboer was eerst chirurg in 's-Hertogenbosch). Deze gaf een patiëntendemonstratie. Hij vroeg aan een ontblote man: 'Welke slager uit de periferie heeft u deze vreselijke littekens toegebracht?' Waarop de man antwoordde: 'Dat was dokter Nuboer uit Den Bosch.' Nuboer schijnt daarop gezegd te hebben: 'Nooit van gehoord!'

Louis heeft met een van zijn hoogleraren een fikse discussie gehad over een luetisch ulcus dat gelocaliseerd was in de nek van een man. Tijdens een mondeling zei hij dat lues in dit geval geen seksueel overdraagbare aandoening was, maar een beroepsziekte. De betreffende man was namelijk circus-artiest.

Louis was een begenadigd fietser. Hij eiste bijna dat de assistenten met hem megingen door het glooiende Limburgse land. Een assistent kon dat beter niet laten; het was écht nodig om Louis hierin te gehoorzamen. Louis fietste iedereen eruit en hield berg op, zonder hijgen, hele conversaties. De assistenten hadden de tong op de schoenen hangen, konden uitsluitend nog 'ja' en 'o' uitbrengen. Louis was altijd het eerste boven, fris en vrolijk.

Louis praatte veel en was daarin moeilijk te stoppen. Ook tijdens operaties bleef de spraakwerval gaande. Soms dacht een assistent weleens... 'man hou toch effe je mond.' In het Heerlense Ziekenhuis kon het verkeren dat de chirurgen, die één kamer verderop opereerden, vroegen of het wat stiller kon zijn. Zo was daar ook een anesthesiebroeder met twee gehoorapparaten. Zodra hij Schellekens zag verschijnen, verwijderde hij zijn hulpstukken pontificaal en legde ze op het anaesthesieapparaat.

Je moest uitkijken bij een avondprotocol, bleven er onderwerpen onduidelijk en vroeg je er iets over, dan was je verzekerd van veel werk tot diep in de nacht. 'Had ik maar niks gevraagd', dacht je dan. Op het volgende ochtendprotocol mocht je er dan alles over vertellen. Had je gelijk, dan werd het ook meteen geïmplementeerd in de kliniek.

Conclusie

Louis, een man die ik tot december jongstleden niet kende, heb ik redelijk kunnen doorgronden. Zijn oud-assistenten vullen aan, zij vinden hem:

- betrouwbaar;
- altijd aanwezig voor hen, ook voor *funding* van hun wetenschappelijk onderzoek;

- iemand, die het professionele belang altijd voorop stelt;
- iemand, die met iedereen goed overweg kan;
- een supergoede opleider en motivator'
- een bezitter van uitgebreide parate kennis'
- een allesweter, als het zijn patiënten betreft.

Een mecenas, ook wel patroon genoemd, is een persoon die als beschermheer of -vrouw van kunstenaars, geleerden of sporters optreedt door hen van financiële middelen te voorzien, zodat ze zich zorgeloos kunnen wijden aan hun schepend werk, wetenschappelijk onderzoek of sportieve loopbaan. De begunstigde artiest, wetenschapper of atleet wordt in dit verband protegé genoemd. (bron: Wikipedia)

Louis, nu 90, vindt dat hij weinig tegenwind heeft gehad. Een herseninfarct, licht instabiel, wat evenwichtsstoornissen. Zijn ogen zijn een probleem: auto rijdt hij alleen nog in de regio en alleen bij daglicht. Het rijbewijs moet binnenkort weer verlengd worden.

'Als ik de laatste keer mijn ogen sluit, heb ik goed geleefd als mens', aldus Louis.

We nemen afscheid. Ik krijg drie zoenen.

'Nou Mieke,' zegt hij, 'ik pak zo mijn driewieler en fiets naar mijn fysiotherapeut. Die heb ik trouwens zelf nog op de wereld geholpen.'

Met oprechte dank aan de collegae Frans Roumen, Jeroen Degen en Albert Zandvoort voor het leveren van essentiële informatie. Tenslotte dank aan het beste paard van stal, Louis Schellekens, voor het belangeloos openbaren van de familiehistorie en zijn gastvrijheid.

TUBIE-trial, een gerandomiseerde studie
GIS-echo (*uterine bathing*) voorafgaand aan IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose

drs. M.C.I. Lier Amsterdam UMC, Amsterdam
drs. A.M.F. Schreurs Amsterdam UMC, Amsterdam
drs. H. Özcan Amsterdam UMC, Amsterdam
dr. P.M. van de Ven Amsterdam UMC, Amsterdam
prof. dr. N.P. Johnson National Women's Hospital, Auckland, Nieuw Zeeland

Vrouwen met endometriose hebben een verminderde kans op zwangerschap bij een IVF- of ICSI-behandeling vergeleken met vrouwen zonder. Dit kan mogelijk worden verklaard door een suboptimale implantatie (Harb *et al.*, 2013). Eerder onderzoek toonde aan dat het inbrengen van Lipiodol® in de baarmoeder mogelijk een positief effect heeft op de spontane zwangerschapskansen bij vrouwen met endometriose (Reilly *et al.*, 2011). Dit effect zou kunnen worden verklaard door een verbeterde implantatie ten gevolge van immunomodulatie van het endometrium door Lipiodol®. Daarnaast zou de ingespoten vloeistof kunnen zorgen voor mechanische stress door rek op het endometrium. Mogelijk resulteert deze mechanische stress in een inflammatoire reactie waarbij verbetering van de endometriumreceptiviteit optreedt. Hoewel recente studies geen positief effect laten zien van *endometrial scratching* (Lensen *et al.*, 2019), is het effect van mechanische stress op het endometrium door het verrichten van een GIS-echo nog niet onderzocht bij patiënten met endometriose die een IVF- of ICSI-behandeling ondergaan.

Onderzoeksvraag

Wat is het effect van *uterine bathing* door een gelcontrastecho (GIS-echo) voorafgaand aan een IVF- of ICSI-behandeling op het percentage levendgeborenen na verse-embryoterugplaatsing bij vrouwen met endometriose (ASRM-I-IV)?

Studieopzet, grootte en duur

Een multicenter, patiëntgeblindeerde, RCT werd uitgevoerd. Patiënten met chirurgisch bewezen endometriose (ASRM I-IV) werden gerandomiseerd in twee groepen. Patiënten in de interventiegroep (n=92) ondergingen een GIS-echo, voorafgaand aan de IVF- of ICSI-behandeling. Die in de controlegroep ontvingen een placebo-echo (n=92). Nadat 92 patiënten (50%) hadden deelgenomen aan de studie, werd een interimanalyse uitgevoerd door een onafhankelijke statisticus. Dit resulteerde in de uitkomst dat de origineel geplande studiegrootte niet meer suffiënt was. Continueren van de studie werd als niet langer haalbaar beschouwd en inclusie werd voortijdig gestopt. Trial registratienummer: NTR4198

dr. F. Vandekerckhove Universitair Ziekenhuis, Gent, België
dr. H.R. Verhoeve Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
dr. W.K.H. Kuchenbecker Isala klinieken, Zwolle
prof. dr. B.W. Mol Monash University, Clayton, Australië
prof dr C.B. Lambalk Amsterdam UMC, Amsterdam
prof. dr. V. Mijatovic Amsterdam UMC, Amsterdam

Methode

Vrouwen met endometriose (ASRM-graad-I-IV) die gepland stonden voor een IVF- of ICSI-behandeling kwamen in aanmerking voor de studie. De studieprocedure (GIS- of placebo-echo) werd uitgevoerd in de maand voorafgaand aan de maand van de verse-embryoterugplaatsing. Dit werd gepland rondom de dag dat de GnRH-agonist werd gestart. Tijdens de procedure werd voorafgaand aan een transvaginale echo, gel (ExEm-gel®) in het cavum van de uterus of in de fornix posterior ingespoten. Primaire uitkomstmaat was percentage levendgeborenen na verse-embryoterugplaatsing. Analyses werden verricht volgens het *intention to treat* principe.

Resultaten

Tussen juli 2014 en september 2018 zijn 112 vrouwen gerandomiseerd tussen een interventiegroep met GIS-echo (n=60) en een controlegroep met placebo-echo (n=52). Het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing was 25% (15/60) na een GIS-echo en 15,4% (8/52) na een placebo-echo (relatieve risico (RR) 1,65, 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-CI) 0,76-3,58, p-waarde 0,193). Percentage doorgaande zwangerschap (26,7% in de interventiegroep en 17,3% in de placebogroep RR 1,54, 95%CI 0,74-3,18) en miskraampercentage (1,7% in de GIS-groep en 9,6% in de placebogroep, RR 0,17, 95%CI 0,02-1,44) verschilden niet

Lees verder op bladzijde 234

Anneke Schreurs



Chris de Witte

Organoïden (3D-cellijnen) platform voor ovariumcarcinoom toont intra- en interpatiënt heterogeniteit

dr. O. Kopper Hubrecht Instituut, Utrecht *
drs. C.J. de Witte** UMC Utrecht *
K. Löhmußaar** Hubrecht Instituut, Utrecht *
J.A. Espejo Valle-Inclan** UMC Utrecht *
N. Hami UMC Utrecht *
dr. L. Kester Hubrecht Instituut, Utrecht *
A.V. Balgobind Hubrecht Instituut, Utrecht *
J. Korving Hubrecht Instituut, Utrecht *
N. Proost NKI, Amsterdam
H. Begthel Hubrecht Instituut, Utrecht *
L.M. van Wijk LUMC Leiden
S. Aristin Revilla Hubrecht Instituut, Utrecht *
R. Theeuwssen NKI, Amsterdam
dr. M. van de Ven NKI, Amsterdam
M.J. van Roosmalen UMC Utrecht
dr. B. Ponsioen UMC Utrecht *
dr. V.W.H. Ho Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

Ovariumcarcinoom is een heterogene tumor die meestal pas in een vergevorderd stadium wordt gediagnosticeerd. Experimentele invitromodellen die waarheidsgetrouw de belangrijkste kenmerken en de tumor heterogeniteit behouden, zijn beperkt beschikbaar en het opzetten van nieuwe modellen is weerbarstig gebleken. Wij presenteren een protocol waarmee op efficiënte wijze en gedurende lange termijn ovariumcarcinoom organoïden (3D-cellijnen) kunnen worden gekweekt.

Methode

Tumorweefsel, ascites en pleurvocht van patiënten met ovariumcarcinoom werd verzameld voorafgaand aan of na afloop van behandeling met chemotherapie. Een deel van de tumor werd gedissocieerd en in kweek gebracht als organoïden. Organoïden zijn driedimensionale cellkweken van

prof.dr. B.G. Neel Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada & NYU Langone Health, New York, USA
dr. T. Bosse LUMC Leiden
dr. K.N. Gaarenstroom LUMC Leiden
dr. H. Vrieling LUMC Leiden
dr. M.P.G. Vreeswijk LUMC Leiden
prof.dr. P.J. van Diest UMC Utrecht
prof.dr. P.O. Witteveen UMC Utrecht
dr. G.N. Jonges UMC Utrecht
prof.dr. J.L. Bos UMC Utrecht *
prof.dr.ir. A. van Oudenaarden Hubrecht Instituut, Utrecht *
prof.dr. R.P. Zweemer UMC Utrecht
dr. H.J.G. Snippert UMC Utrecht *
dr. W.P. Kloosterman UMC Utrecht
prof.dr. J.C. Clevers Hubrecht Instituut, Utrecht *
* Tevens betrokken bij Oncode Instituut, Utrecht
**deze auteurs hebben een gelijke bijdrage geleverd

normaal of tumorweefsel, die voor de groei ondersteund worden door een cocktail van groeifactoren. Voor dit protocol werd een nieuw type medium samengesteld dat de groei van ovariumcarcinoomorganoïden stimuleert. Het overige tumormateriaal werd gebruikt voor DNA-isolatie en histopathologische analyse teneinde de correlatie tussen organoïde en corresponderende tumor vast te stellen. Er werd *whole genome sequencing* verricht op het DNA van organoïde, tumor en bloed. Organoïden werden blootgesteld aan chemotherapeutica en gerichte medicijnen en werden geëvalueerd met de *Cell Titer Glo Assay*. Tevens werden organoïden in muizen getransplanteerd en behandeld om de in vivo-response op therapie te analyseren.

Resultaten

Met het gepresenteerde protocol hebben we 56 organoïde lijnen van 32 patiënten gedurende lange termijn gekweekt. Alle belangrijke subtypen van ovariumcarcinoom zijn hierbij vertegenwoordigd. Ovariumcarcinoomorganoïden bezitten de belangrijke histologische en genomische kenmerken van de tumorlaesies waar ze van zijn afgeleid en ze representeren de intra- en interpatiëntheterogeniteit van de ziekte. Ovariumcarcinoomorganoïden kunnen gebruikt worden voor medicijnstudies en in response op carboplatinum/paclitaxel-chemotherapie in de eerste lijn, vertonen ze tumorsubtype-afhankelijke reacties. Daarnaast kon het ontstaan van chemotherapieresistentie bij een patiënt, worden gemeten in medicijntesten op organoïden die op meerdere tijdstippen waren afgeleid. Tot slot kunnen ovariumcarcinoomorganoïden in muizen worden getransplanteerd, waardoor in vivo-medicijnstudies verricht kunnen worden.

Onevenwichtige transfusie bij monochoriale tweelingzwangerschappen

L.S.A. Tollenaar MSc LUMC, Leiden
 prof. dr. E. Lopriore LUMC, Leiden
 prof. dr. D. Oepkes LUMC, Leiden
 dr. F. Slaghekke LUMC, Leiden

Monochoriale tweelingen delen een placenta en zijn met elkaar verbonden door middel van anastomosen op het placentaoppervlak. In de normale situatie is de bloedtransfusie tussen de twee foetussen in evenwicht. Echter, bij een deel van deze monochoriale tweelingzwangerschappen zijn de vaatverbindingen verkeerd aangelegd, waardoor de transfusie uit balans raakt: foetus A staat meer bloed af aan foetus B dan dat er weer terugkomt. Deze disbalans in foeto-foetale transfusie kan zich uiten in twee verschijningsvormen.

De meest bekende variant is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS). TTS ontstaat bij 10% van de monochoriale tweelingen.¹ Bij TTS zijn de verkeerd aangelegde anastomosen groot.² Hierdoor gaat er in een relatief korte tijd te veel bloed van de TTS-donor naar de TTS-recipient. De donor gaat hierdoor weinig plassen (oligurie) en ontwikkelt een oligohydramnion. Bij de ontvanger gebeurt het tegenovergestelde: deze foetus plast te veel (polyurie) en creëert daarmee een polyhydramnion. Dit ziektebeeld kan antenataal gedetecteerd worden door echoscopisch te kijken naar de hoeveelheid vruchtwater en blaasvulling.³ Onbehandeld bedraagt de mortaliteit van TTS 75-100%.⁴ De hogere sterfte wordt veroorzaakt de grotere kans op het breken van de vliezen voor 24 weken, extreme vroeggeboorte en intra-uteriene vruchtdood van één of beide foetussen. De standaardbehandeling voor TTS is de foetoscopische laserbehandeling waarbij tijdens een laparoscopie de placentaire anastomose tussen de foetussen worden doorgebrand. De overleving na laserbehandeling bedraagt 75%.⁵ TTS-tweelingen die behan-

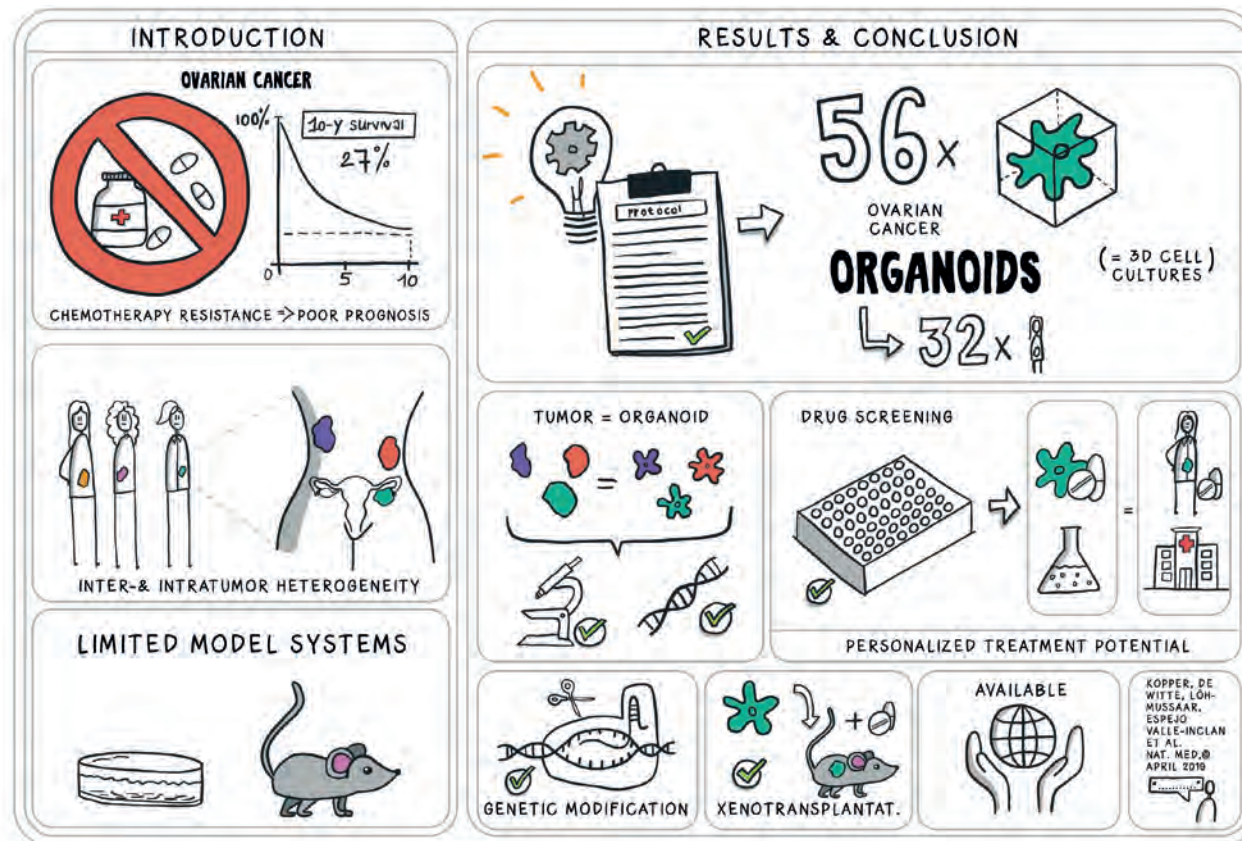
deld zijn met laser worden gemiddeld bij 32 weken geboren. De kans op een ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand na laserbehandeling is dit moment 6%.⁶

De tweede variant van onevenwichtige tweelingtransfusie is het relatief recent ontdekte tweelinganemie-polycythemie-sequentie (TAPS). Bij TAPS zijn de verkeerd aangelegde placentaire anastomosen minuscule (diameter < 1 mm).⁷ Door deze kleine anastomosen gaat er langzaam te veel bloed van de TAPS-donor naar de TAPS-recipient. Hierdoor wordt de TAPS-donor chronisch anemisch en de TAPS-recipient chronisch polycythemisch. TAPS presenteert zich klassiek met de geboorte van bleke en een rode neonat (figuur 1).



Figuur 1. Een monochoriale tweeling met spontane TAPS. Links de polycythemische recipient, rechts de anemische donor.

In tegenstelling tot TTS zijn er bij TAPS geen grote vruchtwatersverschillen. TAPS kan spontaan ontstaan in 3-5% van de monochoriale tweelingzwangerschappen, maar kan ook iatrogeen optreden na laserbehandeling voor TTS, waarbij heel kleine vaatverbindingen tijdens de procedure gemist zijn.⁸ De antenatale diagnose TAPS is gebaseerd op het echoscopisch meten van afwijkende bloedstroomsnelheden door de arteria-cerebrimedia, waarbij een verhoogde stroomsnelheid wordt gezien bij de TAPS-donor en een verlaagde stroomsnelheid bij de TAPS-recipient.⁹ TAPS is postnataal te diagnosticeren op basis van een groot hemoglobineverschil (verschil > 5 mmol/L), een hoog reticulocytenratio (>1,7) en twee specifieke placentaalmerken: slechts minuscule anastomose(n) en een duidelijk kleurverschil op de mater-



Conclusie

Organoïden van diverse subtypen ovariumcarcinoom zijn te kweken en analyseren middels het beschreven protocol. Deze studie toont de potentiële toepassing van ovariumcarcinoomorganoïden voor onderzoek en gepersonaliseerde geneeskunde.

Belangenverstrengeling

Auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling. Onderzoek werd gefinancierd door: Stand Up To Cancer (SU2C), KWF Kankerbestrijding en de Stichting Gieskes Strijbis Fonds. Oorspronkelijk gepubliceerd in *Nature Medicine*, april 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6>.

Vervolg van p. 232, *GIS-echo (uterine bathing) voorafgaand aan IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose*

tussen de twee groepen. In de interventiegroep waren er twee bijwerkingen gedurende de procedure, tegenover geen bijwerkingen in de placebogroep (3,3% tegenover 0,0%, p-waarde 0,173). Eén vrouw had een vasovagale reactie door hevige pijn, een andere vrouw had last van vaginaal bloedverlies de dag na de procedure.

Conclusie

Er was geen aantoonbaar effect van *uterine bathing* middels een GIS-echo vergeleken met een placebo-echo op het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing in vrouwen met endometriose.

Discussie

De studie werd voortijdig beëindigd na een formele interim-analyse. Het continueren van de studie werd als onhaalbaar beschouwd. De studiegrootte is onvoldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken met betrekking tot het effect van *uterine bathing* middels een GIS-echo op het percentage levendgeborenen na een verse-embryoterugplaatsing in

vrouwen met endometriose (ASRM-graad I-IV) die een IVF- of ICSI-behandeling ondergaan.

Bredere implicaties

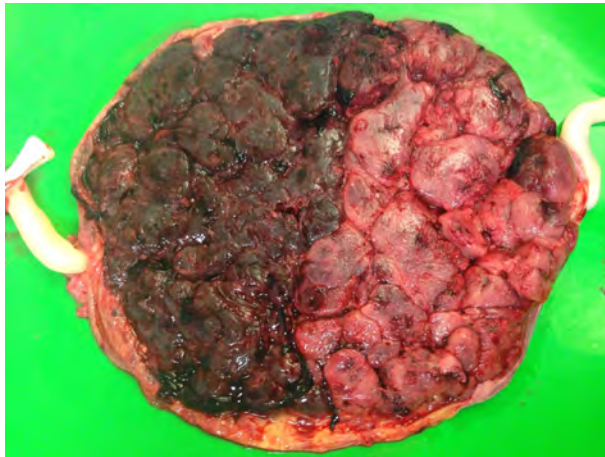
In deze studie werd geen voordeel gevonden van het verrichten van een GIS-echo voorafgaand aan een IVF- of ICSI-behandeling bij vrouwen met endometriose.

Financiering en belangenverstrengeling

Dit was een *investigator initiated* studie. IQ Medical Ventures leverde de ExEm-Gel®-kits kosteloos. Lambalk geeft aan sprekersvergoeding te ontvangen van Ferring. Daarnaast ontvangt hij onderzoek beurzen van Ferring, Merck and Guerbet. Mijatovic rapporteert reis- en spreekkosten en een onderzoek beurs van Guerbet te ontvangen. Mol wordt ondersteund door een NHMRC Practitioner Fellowship (GNT1082548). Mol geeft tevens aan adviesopdrachten uit te voeren voor ObsEva, Merck, Merck KGaA en Guerbet en ontvangt reis- en onderzoek ondersteuning van ObsEva, Merck en Guerbet. De andere auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.



Lisanne Tollenaar



Figuur 2. De maternale zijde van de placenta van een spontane TAPS-tweeling. De linkerhelft is van de recipient, de rechterhelft is van de donor.



Figuur 3. Kleurverfonderzoek van een placenta van een spontane TAPS-tweeling. Links de recipient, rechts de donor. Er is slechts één minuscule anastomose aanwezig.



Figuur 4. De minuscule arterio-veneuze (groen > rood) anastomose die verantwoordelijk is voor TAPS.

nale zijde van de placenta (figuren 2, 3, 4).^{10,11} Langetermijn-onderzoek bij TAPS-overlevers laat zien dat een ernstige neurologische ontwikkelingsachterstand voorkomt bij 9% deze kinderen. Daarbij zijn de TAPS-donoren fors in het nadeel; zij hebben een verhoogde kans op bilaterale doofheid (15%) en op een milde tot ernstige cognitieve beperking (35%).¹² Het is niet duidelijk wat de beste antenatale behandeling voor TAPS is.

Referenties

- Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J. *The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):514 e1-8.
- Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. *Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas.* Placenta. 2013;34(7):589-93.
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. *Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome.* Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5):1333-40.
- Berghella V, Kaufmann M. *Natural history of twin-twin transfusion syndrome.* J Reprod Med. 2001;46(5):480-4.
- Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Wein-gertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. *Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial.* Lancet. 2014;383(9935):2144-51.
- van Klink JM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. *Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome.* Twin Res Hum Genet. 2016;19(3):255-61.
- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. *Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence.* Placenta. 2007;28(1):47-51.
- Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, Lopriore E. *Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome.* Twin Res Hum Genet. 2016;19(3):222-33.
- Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJ, Oepkes D, Slaghekke F. *Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(6):788-93.
- Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. *Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS).* Prenat Diagn. 2010;30(3):251-5.
- Tollenaar LS, Zhao DP, Middeldorp JM, Slaghekke F, Oepkes D, Lopriore E. *Color Difference in Placentas with Twin Anemia-Polycythemia Sequence: An Additional Diagnostic Criterion?* Fetal Diagn Ther. 2016;40(2):123-7.
- Tollenaar LSA, Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Haak M, Klumper FJ, Tan RN, Rijken M, Van Klink JMM. *High risk of long-term impairment in donor twins with spontaneous twin anaemia polycythaemia sequence.* (submitted). 2019.

foto Jacques Maas

Toets van een lang bestaande hypothese

Verloopt RhD-immunisatie inderdaad ernstiger in een volgende zwangerschap?

C. Zwiers MD PhD LUMC, Leiden en Sanquin Research, Amsterdam

Y.M. Slootweg MSc LUMC, Leiden en Sanquin Research, Amsterdam

J.M. Koelewijn PhD Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam.

P.C. Ligthart Sanquin Research en Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam.

prof. dr. J.G. van der Bom LUMC, Leiden en Sanquin Research, Leiden

prof. dr. C.E. van der Schoot Sanquin Research, Amsterdam

I.L. van Kamp MD PhD LUMC, Leiden

prof. dr. E. Lopriore LUMC, Leiden

prof. dr. D. Oepkes LUMC, Leiden

prof. dr. M. de Haas LUMC, Leiden en Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam

RhD-immunisatie wordt gekenmerkt door maternale antistoffen tegen foetale erythrocyten. De hieruit volgende hemolyse leidt onbehandeld tot foetale of neonatale anemie, en/of tot neonatale hyperbilirubinemie. Al decennia bestaat de aanname dat dit ziektebeeld, hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP), in elke opvolgende zwangerschap ernstiger verloopt. Maar is dit inderdaad het geval?

Methoden

Deze studie was onderdeel van de nationale OPZI-2.0-studie, waarin alle zwangeren met RhD-antistoffen tussen 1 juli 2014 en 31 maart 2015, en tussen 1 augustus 2015 en 28 februari 2017, werden geïncludeerd. Informatie over alle eerdere zwangerschappen van deze vrouwen werd verzameld. Zwangeren met twee of meer zwangerschappen, gecompliceerd door RhD-antistoffen waren geschikt voor de huidige analyse. Met de Wilcoxon Signed Rank test kon het verschil in ernst van HZFP, tussen de eerste en de volgende geïmmuniseerde zwangerschap, vergeleken worden. Risicofactoren voor ernstige ziekte in de volgende zwangerschap werden door middel van multivariate analyse onderzocht.

Resultaten

Het cohort bestond uit 150 RhD-positieve kinderen van 62 RhD-negatieve vrouwen met RhD-antistoffen. In de meeste gevallen werden volgende zwangerschappen inderdaad gecompliceerd door ernstigere HZFP ($P < 0,001$), echter lang niet altijd. Bij 44% van de vrouwen bleef de ernst namelijk gelijk, of werd deze zelfs minder. Zwangeren waarbij de antistoffen tussen de eerstetrimesterscreening en de screening in de 27e week waren ontstaan, dus nog voordat anti-D-profylaxe kon worden toegediend, hadden het grootste risico op ernstigere HZFP in de volgende zwangerschap ($P < 0,001$). Het hoogste ADCC-resultaat bleek een belangrijke voorspeller voor ernstige HZFP: indien de ADCC niet hoger werd dan 10% in de eerste geïmmuniseerde zwangerschap, had 74-99% van de volgende RhD-positieve kinderen geen intra-uteriene transfusie nodig.

Conclusie & discussie

Hoewel HZFP meestal ernstiger verloopt in een volgende zwangerschap, blijkt dit niet van toepassing te zijn op 44% van de vrouwen met RhD-antistoffen. Op basis van het moment waarop de immunisatie optreedt, de ernst van HZFP in de eerste geïmmuniseerde zwangerschap en het hoogste ADCC-resultaat in die zwangerschap, kan een inschatting worden gemaakt van het klinisch verloop in een volgende zwangerschap.



Caroline Zwiers