

# ntog 04

## 2018

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

## THEMANUMMER ESHRE 2017

- *M-OVIN-studie vergelijkt gonadotrofines met clomifeencitraat*
- *Hoge kwaliteit embryo's stimuleren migratie stromale endometriumcellen*
- *Langetermijneffect behandeling kinderkanker op markers ovariële reserve*
- *Hoe kunnen patiënten bijdragen aan verbetering van de fertiliteitszorg?*
- *Evidence based intra-uteriene inseminatie*
- *Follikelstimulerend hormoon of clomifeencitraat*
- *The revival of intrauterine insemination*  
en verder
- *First Annual Adrienne Cullen Lecture: Open disclosure*
- *De physician assistant klinisch verloskundige in Nederland*



## Colofon

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)  
 W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie  
 J.W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie  
 R.M.F. van der Weiden, voorzitter deelredactie vpg  
 S.J. Tanahatoe, redacteur vpg  
 B.B. van Rijn, redacteur perinatologie  
 F. Vernooij, rubrieksredacteur NOBT, BOBT  
 R. van de Laar, rubrieksredacteur NOBT, BOBT  
 B. Groen, namens VAGO  
 J. van 't Hooft, redacteur Crown Initiative  
 A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur UNO  
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur UNO  
 M.J. Janssen, illustraties  
 A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

### DEELREDACTIES

E.A. Boss, rubrieksredacteur NOBT  
 S.F.P.J. Coppus, rubrieksredacteur NOBT  
 J.J. Duvekot, perinatoloog  
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog  
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus  
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskunde  
 A.L. Metz-Berends, voortplantingsgeneeskunde  
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskunde  
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog  
 W.B. de Vries, kinderarts-neonatalog  
 Ph.Th.M. Weijnenborg, gynaecoloog

### UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.  
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen  
 mw. Judica Velema (bureauredactie)  
 Jelle de Gruyter (eindredactie & productie)  
 0317 425880 | redactie@ntog.nl | www.ntog.nl

### ABONNEMENTEN

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

### ADVERTENTIES

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

### OPPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1850 ex., 8 x per jaar. NTOG vol.131#1 verschijnt 3 feb. 2018.

### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, digitaal noch analoog, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.*

Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; uitgever en auteurs kunnen evenwel op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

### RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.ntog.nl

### BEELD OMSLAG

Dreamstime

### ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Ferring Pharmaceuticals | *Rekovel*  
 Bayer | *Kyleena*

ISSN 0921-4011

## Inhoud

### Thema editorial

- 160 **Nothing succeeds like success**  
 dr. Monique Mochtar en dr. Robin van der Weiden

### NVOG-bestuur

- 162 **Belangen? Op naar Consortium 3.0: Noblesse oblige!**  
 dr. Anneke Kwee

### Kort nieuws

- 164 **Kennisagenda 2020-2023 | Nieuwe voorzitter en vicevoorzitter voor de Koepel Wetenschap | Teach the Teacher: EPA-gewijs beoordelen AIO | Themamiddag Koepel Opleiding | Lambalk hoofdredacteur Human Production | Owee**

### Opinie

- 165 **Geassisteerde voortplanting anno 2050**  
 prof. dr. M. Goddijn en prof. dr. S. Repping

### Actueel

- 168 **First Annual Adrienne Cullen Lecture: Open disclosure**  
 A. Cullen, prof. dr. C.H. van der Vaart en prof. dr. A. Franx  
 met commentaar van dr. J.A.A.M. van Diemen en drs. D. Veldman

### Thema ESHRE 2017 Genève

- 172 **M-OVIN-studie vergelijkt gonadotrofines met clomifeencitraat, met en zonder IUI**  
 drs. N.S. Weiss, drs. M.J. Nahuis en E.M. Bordewijk
- 176 **Embryo's van hoge kwaliteit stimuleren migratie stromale endometriumcellen**  
 drs. R.P. Berkhout, prof. dr. C.B. Lambalk, dr. J. Huirne *et al.*
- 179 **Langtermijneffecten behandeling kinderkanter op markers ovariële reserve**  
 dr. A. Overbeek, dr. M.H. Van den Berg, prof. dr. C.B. Lambalk *et al.*
- 183 **Hoe kunnen patiënten bijdragen aan verbetering van de fertiliteitszorg?**  
 J. Knijnenburg
- 186 **Evidence based intra-uteriene inseminatie**  
 dr. B.J. Cohlen, drs. A. Bijkerk, S. Vanderpoel en prof. dr. W. Ombelet
- 190 **Follikelstimulerend hormoon of clomifeencitraat**  
 dr. N.A. Danhof en dr. M.H. Mochtar
- 192 **The revival of intrauterine insemination**  
 dr. Annelous Metz-Berends

### Column Mieke Kerkhof

- 196 **le môt mer zo denk'n**

### Focus op historie

- 197 **Van beschrijving naar behandeling: Amnionstrengen**  
 dr. A.T.M. Verhoeven en drs. R.W. Bakker

### Nederlands Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 201 **Hypertherme intraperitoneale chemotherapie tijdens intervaldebulking**  
 dr. Floor Vernooij en dr. Raffi van de Laar

### Belangwekkend Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 202 **Modus partus en uitkomsten kind | De risico's van Essure**  
 dr. Floor Vernooij en dr. Raffi van de Laar

### Integrale Zorg

- 204 **De physician assistant klinisch verloskundige in Nederland**  
 E. Cellissen, B. Engeltjes en dr. R.P.C. Rijke  
*Redactioneel commentaar: Is de juridische inkadering echt beter?*  
 dr. Wessel Ganzevoort en drs. Julia Bakker

### Update Nederlands Onderzoek - Consortiumstudies deel II

- 209 **Aan welke consortiumstudie kan uw patiënt deelnemen?**  
**Sugar-Dip | Strider | PC Study | Apostel #8**  
 drs. Annemijn de Ruigh en drs. Arnoud Kastelein (*redactie*)

### NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. De NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme

Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

# Nothing succeeds like success



dr. Monique Mochtar  
dr. Robin van der Weiden

beiden namens de NTOG-deelredactie Voortplantingsgeneeskunde



In de jaarlijkse ESHRE<sup>1</sup>-editie van het NTOG wordt extra aandacht besteed aan nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde. Het ESHRE-congres heeft zich van een bijeenkomst van pioniers ontwikkeld tot het belangrijkste internationale congres op dit gebied.

In het verleden werden de deelnemers persoonlijk welkom geheten door de latere Nobelprijswinnaar Prof. Bob Edwards (1<sup>e</sup> congres, Bonn 1985, 650 deelnemers) en soleerde de klinische IVF-pionier Patrick Steptoe in een pianoconcert van Mozart (3<sup>e</sup> congres, Cambridge 1987, 850 deelnemers). Na afloop van het congres in 1987 ontvingen de deelnemers een door Edwards en Steptoe persoonlijk getekend certificaat, nu met zekerheid een *collectors item*. In 1988 telde ESHRE 1000 leden. Sindsdien zijn de ESHRE congressen uitgegroeid tot mega-evenementen met duizenden deelnemers.<sup>2</sup>

Het 33<sup>e</sup> (!) ESHRE-congres vond in 2017 in Genève plaats. Net als in de voorgaande jaren heeft de deelredactie voortplantingsgeneeskunde de inzendingen van Nederlandse onderzoekers onder de loep genomen. De in dit nummer opgenomen presentaties zijn voor publicatie in het NTOG geselecteerd. Wij zijn de auteurs dankbaar dat zij de bijdragen voor het ESHRE congres hebben aangepast voor de lezers van het NTOG.

Ook dit jaar was Nederland weer goed vertegenwoordigd op de diverse onderzoeksterreinen binnen de voortplantingsgeneeskunde en ook dit jaar een *Clinical Science Award* voor de beste voordracht op het gebied van klinisch

wetenschappelijk onderzoek (Zandstra). De door de deelredactie geselecteerde bijdragen betreffen basaal onderzoek (Berkhout en Zandstra), doelmatigheidsonderzoek (Cohlen en Weiss), en *follow-up*-studies (Overbeek en Zandstra). Passend in het huidige tijdsgewricht is de extra aandacht voor de mening van de patiënt (Knijnenburg).

**Robbert Berkhout** onderzocht *in vitro* de interactie tussen humane embryo's en humane endometrium-stromacellen en kon dit relateren aan de embryokwaliteit. Dit wordt mooi geïllustreerd in het artikel. Enigszins vergelijkbaar onderzoek werd een aantal jaren geleden in Leiden uitgevoerd waarbij de beïnvloeding van de angiogenese in het endometrium door het humane embryo werd onderzocht.<sup>3</sup> De eerste experimenten van Berkhout zijn uitgevoerd met cellijnen uit Leiden.

Het bekroonde onderzoek van **Heleen Zandstra** benadrukt het belang van de omgevingsfactoren, i.c. het embryokweekmedium, in de vroeg embryonale ontwikkeling voor de latere ontwikkeling en vraagt aandacht voor de mogelijke langetermijneffecten op de gezondheid, de bekende *Fetal Origin* (Barker) hypothese. Ongetwijfeld is hierbij ook de interactie tussen embryo en het gebruikte kweekmedium van belang.<sup>3</sup> Het is een mooi voorbeeld van de combinatie van basaal onderzoek met de kliniek, het translationeel onderzoek. Helaas kan deze bijdrage op dit moment nog niet worden vrijgegeven, later dit jaar volgt publicatie in het NTOG.

**José Knijnenburg**, directeur van Freya, de vereniging voor mensen met vruchtbaarheidproblemen, hield een voordracht over de wijze waarop de patiëntenvereniging als onafhankelijk belangbehartiger de individuele patiënt ondersteunt en het patiëntenperspectief inbrengt in breder verband.

**Ben Cohlen** gaf een mooi overzicht van de stand van zaken van IUI. Hij was tevens voorzitter van het ESHRE Campussymposium genaamd *The revival of intrauterine insemination- Evidence-based guidelines for daily practice*. Per thema werden de geschiedenis, de bestaande *evidence* en de huidige richtlijnen voor de praktijk betreffende IUI behandeld.

**Annelous Metz** heeft van deze Campus-bijeenkomst een uitgebreid verslag opgesteld. In Nederland worden jaarlijks circa 30.000 IUI cycli uitgevoerd, in Europa 175.000 cycli. Een punt van discussie blijft de effectiviteit van IUI met ovariële stimulatie bij paren met onverklaarde subfertiliteit. De TUI<sup>4</sup>-studie is de eerste studie waarbij IUI met ovariële stimulatie is vergeleken met afwachten. IUI bleek significant effectiever dan afwachten. De vraag rees bij de deelnemers van het symposium of het nog nodig was om door te gaan met een vergelijkbare Nederlandse consortium studie in het kader van het SEENEZ<sup>5</sup> project: de exIUI studie. De projectgroep is samen met het NVOG Consortium te rade gegaan bij de DSMB<sup>6</sup>, de projectgroep van de TUI-studie en het pijlerbestuur VPG (NVOG). De TUI-studie was klein en onderzocht paren met een bijzonder slechte prognose. De ExIUI-studie blijkt



nog steeds relevant en wordt momenteel in aangepaste vorm voorgelegd bij het SEENEZ-programma (ZonMW/ZN). Het NVOG Consortium hoopt op support van alle VPG-gynaecologen.

**Nienke Weiss** presenteerde de resultaten van de MOVIN-studie. Vrouwen met WHO-2-anovulatie werden na zes ovulatoire cycli met clomifeencitraat gerandomiseerd tot zes cycli ovulatie-inductie met één van vier behandelingen: alléén clomifeen, clomifeen gevolgd door IUI, alléén gonadotrofines of gonadotrofines gevolgd door IUI. Van de vrouwen die geloot hadden voor gonadotrofines kreeg 51% een kind en van de vrouwen die geloot hadden voor clomifeen kreeg 41% een kind. Van IUI kon niet worden aangetoond dat het tot meer kinderen leidt. De studie is onlangs gepubliceerd in *The Lancet*.

**Monique Mochtar (namens Noor Danhof)** presenteerde de resultaten van de SUPER-studie. Paren gediagnosticeerd met onverklaarde subfertiliteit met een prognose volgens Hunault van minder dan 30% kans op een spontane

zwangerschap, werden behandeld met IUI met ovariële stimulatie met of FSH of clomifeencitraat. Belangrijk is dat in deze studie niet werd geïnsemineerd als er meer dan drie follikels aanwezig waren. Er werd geen significant verschil in het aantal levendgeborenen gevonden en dankzij de strikte cancel criteria was het tweeling percentage in beide groepen mooi laag.

Bovengenoemde vormen van onderzoek, die alle door ESHRE worden ondersteund, zijn complementair. De echte doorbraken binnen de voortplantingsgeneeskunde zijn, net als in vele andere gebieden van de geneeskunde, niet aan de epidemiologie en doelmatigheidsonderzoeken te danken maar aan, vaak gedurfd, basaal onderzoek (IVF) en serendipiteit (ICSI). Voor de noodzakelijke zorgevaluatie nadien zijn epidemiologische studies en doelmatigheidsonderzoek onmisbaar. Het is bijzonder dat Nederlandse onderzoekers en onderzoeksgroepen op al deze terreinen belangrijke bijdragen leveren.

#### Referenties en noten

1. ESHRE = European Society of Human Reproduction & Embryology.
2. A short history of ESHRE - Oxford Academic - Oxford University Press
3. Kapiteijn K. et al. Human embryo-conditioned medium stimulates in vitro endometrial angiogenesis. *Fertility & Sterility* 2006; 85 (Suppl 1): 1232-9.
4. TUI study staat voor The Intrauterine Insemination study. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial Prof Cynthia M Farquhar et al. *Lancet*, p441-450, 3 February 2018
5. SEENEZ staat voor Stimuleer Effectieve En Elemineer Niet Effectieve Zorg. Een programma van ZonMW opgezet door partijen als de NVOG, NPCF, OMS, NVZ, NFU, ZKN en ZN met als doel een systematische en gezamenlijke inzet op kwaliteitsverbetering dat in belangrijke mate gaat bijdragen aan de doelmatigheid van zorg en daarmee het toegankelijk houden van de gezondheidszorg.
6. DSMB staat voor Data and Safety Monitoring Board en is een veiligheidscommissie die bestaat uit een groep deskundigen die de groeiende stroom van gegevens uit een lopende klinische *trial* op gezette tijden bestudeert en vervolgens advies geeft aan de onderzoeker over het al dan niet voortzetten, aanpassen of beëindigen van de studie.



Belangen? Op naar Consortium 3.0!

# Noblesse oblige

dr. A. Kwee *bestuurslid NVOG, voorzitter werkgroep Kwaliteitscirkel en Consortium*

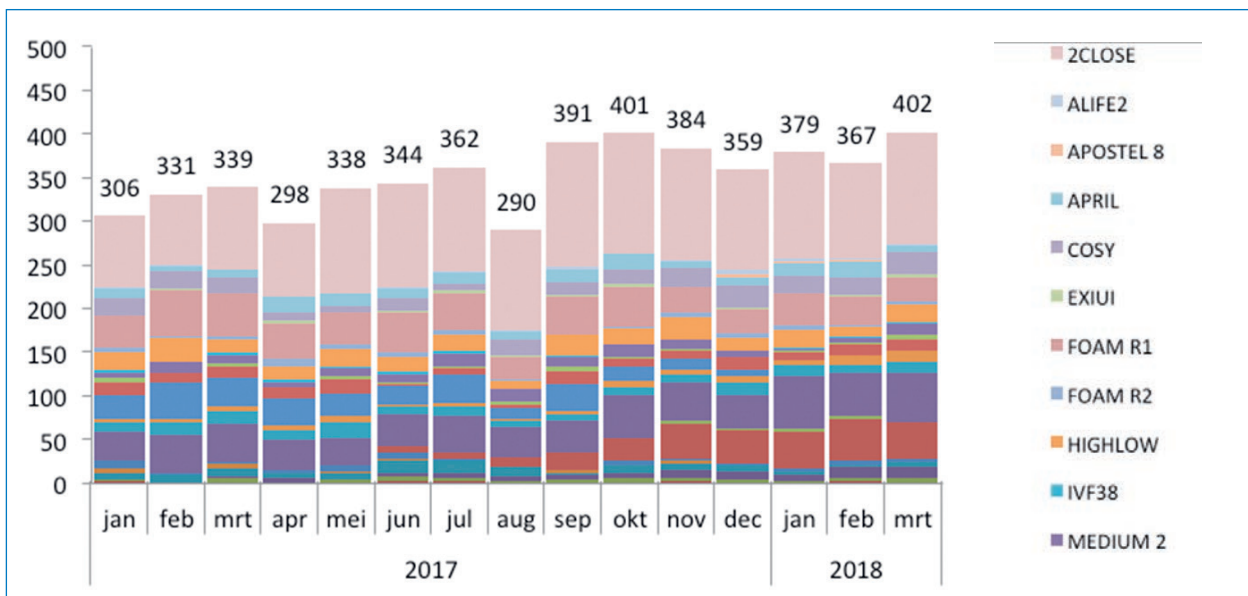
Met het doen van wetenschappelijk onderzoek en het uitvoeren van zorg-evaluaties gaan veel belangen gepaard. Om enkele belanghebbenden te noemen: de patiënt, de dokter, de onderzoeker, de academie, het ziekenhuis, de hoogleraar, de zorgverzekeraar, de overheid, de subsidieverstrekker, de Nederlandse premie- en belastingbetaler.

De afgelopen maanden heb ik mij, mede met mijn (Consortium-) bestuursgenoten, tussen al deze belangen vaak brandweervrouw en politieagent tegelijk gevoeld. Oplaaierende vuurtjes blussen of gewoon beslissen dit wel, dat niet. Het ging bijvoorbeeld over botsingen tussen studies die in dezelfde patiëntenpopulaties recrutereren, studies die ook dit jaar weer buiten het NVOG-proces om zijn ingediend en toch van het Consortium gebruik willen

maken, het (niet) redden van niet goed lopende studies etc.

Waarom zijn er tegenstrijdige belangen? Ingewikkeld is het toch eigenlijk niet. We willen de beste zorg voor onze patiënten en onze maatschappelijke verantwoordelijkheid is dat de zorgkosten acceptabel blijven en eerlijk verdeeld. Het uitzoeken wat de meest (kosten)-effectieve zorg is, is van de meeste Consortiumstudies het doel. Maar er zijn nog veel andere doelen die gepaard gaan met het schrijven van een subsidieaanvraag: persoonlijke wetenschappelijke ambities, *targets* die de hoogleraar moet halen, *targets* die de academie moet halen. Het is eigenlijk best begrijpelijk dat het in deze concurrerende wereld niet makkelijk is om samen te werken en elkaar dingen te gunnen.

Ook met de uitvoer van zorg-evaluaties gaan belangen gepaard. Waarom lukt het niet om studies als de SIMPLE 3, IVF 38+ en EX-IUI, waarvan we tevoren hebben gezegd dat het gaat om een belangrijk kennishiaat, succesvol af te ronden? Het blijkt nog niet eenvoudig om van een geprioriteerd kennishiaat te komen tot een studie die door iedereen gedragen wordt. Er is tevoren niet altijd goed getoetst of dokters achter het studiedesign stonden, of patiënten bereid zijn zich te laten includeren, of dokters genoeg tijd hebben om een ingewikkelde *counseling* te doen. Of dokters vinden het invoelbaar lastig om een expectatief beleid in de praktijk ook echt voor te stellen, of er spelen financiële belangen spelen ("wat als ik veel minder IUI's nu of in de toekomst ga doen of als mijn patiënten en masse naar een (commerci-



Inclusies per studie per maand (periode 2017 t/m maart 2018).



ele) kliniek en/of naar het buitenland gaan?). En zo zijn er nog wel wat redenen waarom studies niet lopen. Het is niet zo gek dat hoe groter en tegenstrijdiger de belangen zijn, des te lastiger de studie.

Het afgelopen jaar zijn we bezig geweest met het *Procedureboek Kwaliteitscirkel*. Het eerste deel is inmiddels geautoriseerd. Hierin worden de afspraken beschreven over het deel van ontwikkeling van de Kennisagenda tot en met het succesvol uitvoeren van een zorgevaluatie. Wie gaat waarover en hoe maken we de beslissingen die worden genomen zo transparant mogelijk? De werkgroep Kwaliteitscirkel, Koepel Wetenschap en Kwaliteit en de (wetenschapscommissies van de) Pijlers werken hierin nauw samen. Het zou prachtig zijn als we met deze afspraken komen tot een goed gebalanceerde Kennisagenda waaruit een meerjarenplan komt voor het doen van kwalitatief goede en relevante zorgevaluaties. En dat we vervolgens die studies met zijn allen tot een goed einde brengen, bereid zijn de uitkomsten te implementeren en te meten of we dat ook daadwerkelijk doen. Hiermee gaan we de volgende fase in. Het Consortium, wij allen, georganiseerd in de kwaliteitsregio's, staan voor alle aspecten van de Kwaliteitscirkel en dat is dan Consortium 3.0. De

afspraken uit het *Procedureboek* gaan ons helpen om dit te stroomlijnen en ons algemeen belang voor ogen te houden.

Hoe mooi is het dat zorgevaluatie een belangrijke plek in het hoofdlijnenakkoord heeft gekregen! Dit was zonder de NVOG met Ben-Willem Mol als pionier niet gelukt, daar ben ik van overtuigd. Met alle bovengenoemde obstakels lopen wij als NVOG echter ook aan tegen de grenzen. Er zijn barrières buiten onze invloedssfeer die de studies echt kunnen belemmeren. Gelukkig ziet de politiek dat alle *stakeholders* hiervoor de handen ineen moeten slaan en het moeten gaan regelen, ook uit algemeen maatschappelijk belang: kwalitatief hoogwaardige zorg met zorgkosten die binnen de perken blijven. De komende jaren zal blijken of we dit voor elkaar krijgen. De eerste schreden zijn gezet met programma's als SEENEZ en K&D. En natuurlijk *Leading the Change*, waar de NVOG, met Sjaak Wijma en Sjoerd Repping, een belangrijke pionier is geweest. Zorgverzekeraars, Patiëntenfederatie Nederland en de FMS trekken hierin samen op en dat is een unieke samenwerking rond dit onderwerp. En wij zijn trots dat van de eerste zes gehonoreerde projecten er drie van de NVOG zijn (TANGO-DM, TOF en EVA) en dat we in de huidige ronde ook weer drie projecten zullen uitwerken.

In de figuur links laten we zien dat we ondanks alle obstakels gezamenlijk 4.134 patiënten in 2017 en 1.148 in het eerste kwartaal van 2018 hebben weten te includeren. Dat is een prachtige prestatie, waar we samen hard aan getrokken hebben!

De belangen zijn zoals ze zijn en het is ook goed om te beseffen dát ze er zijn. De NVOG loopt voorop en daar zijn we trots op. Maar *noblesse oblige*: het brengt ook met zich mee dat we als eerste tegen de grenzen van de mogelijkheden aanlopen en het even duurt voordat het vanzelfsprekend is dat zorgevaluatie als onderdeel van de Kwaliteitscirkel een soepel lopend proces is. Daar zullen ook wij nog hard aan moeten werken.

De afgelopen jaren zijn we van professionalisering van het trialbureau en de processen gegaan naar het sluiten van de kwaliteitscirkel als speerpunt van de NVOG. Ik heb er alle vertrouwen in dat we hier de komende jaren aan verder kunnen werken en wellicht wordt het dan weer tijd voor Consortium 4.0!

## Kennisagenda 2020-2023 Uw bijdrage is nodig!

Om de wetenschappelijke basis van de obstetrie en gynaecologie te versterken heeft de NVOG bij haar leden kenniscursus geïnterpreteerd ten behoeve van de *NVOG Kennisagenda 2020-2023*. De NVOG organiseert bijeenkomst voor alle NVOG-leden en patiëntenorganisaties waarop per NVOG-pijler de lacunelijst gepresenteerd en bediscussieerd wordt. Graag nodigen wij u uit om bij deze bijeenkomst aanwezig te zijn op woensdag 20 juni 2018 van 19:00 tot 21:00 uur, in Utrecht. De Koepel Wetenschap streeft naar een zo breed mogelijke aanwezigheid van gynaecologen, en hoopt op aanwezigheid van minstens één gynaecoloog per staf of maatschap. U kunt zich opgeven voor deze bijeenkomst met een e-mail naar [wetenschap@nvog.nl](mailto:wetenschap@nvog.nl). Vóór donderdag 7 juni.

## Nieuwe voorzitter en vicevoorzitter voor de Koepel Wetenschap

Met ingang van eind mei heeft de Koepel Wetenschap een nieuwe voorzitter en vicevoorzitter. Monique Haak (LUMC, verloskunde) volgt Dick Oepkes op als voorzitter en Lucette van der Voet (Deventer ZH, benigne gynaecologie) volgt Martijn Oudijk op als vicevoorzitter. Verder neemt Martijn Oudijk het voorzitterschap van de Pijler Foeto-Maternale Geneeskunde (FMG) over van Jan Derks. Meer info: NVOG.

## Teach the Teacher: EPA-gewijs beoordelen AIOS

5 juni aanstaande biedt de Koepel Opleiding een eenmalige cursus aan waarbij we het EPA-gewijs beoordelen van de aios trainen, met ondersteuning van de herziene EPASS. Hiertoe is een *Teach the Teacher* op Maat gemaakt die een middag duurt. Doel: na deelname zelfstandig de *Teach the Teacher* op Maat kunnen geven in eigen kliniek. Voor deelname is een team nodig per kliniek van een opleider (of collega uit de opleidersgroep), een aios én een onderwijskundige.

Voor meer informatie en het hele programma zie het besloten ledengedeelte van de NVOG-website. Accreditatie zal worden aangevraagd. Aanmelden kan via: [carolienkanne@nvog.nl](mailto:carolienkanne@nvog.nl)

## Themamiddag Koepel Opleiding

Op 15 juni organiseert de Koepel Opleiding van 13.30-16.00 uur in Human Network te Utrecht de derde themamiddag van 2018. Hierin staan centraal de herzieningen in de erkenningssystematiek en de invloed van het veld op de uitwerking hiervan.

In de afgelopen jaren heeft het College Geneeskundige Specialismen (CGS) bijgedragen aan ontwikkelingen die een grote impact hebben op de kwaliteit van de opleidingen en taakuitoefening van specialisten en profielartsen. De geneeskundige vervolgoopleidingen zijn gemoderniseerd, de eisen voor herre-

gistratie zijn herzien en ook de contouren voor een nieuwe systematiek voor de erkenning van opleiders en opleidingsinstellingen zijn geschetst. Maar als het CGS klaar is met de regelgeving begint het eigenlijk pas voor het veld. De implementatie moet zorgvuldig worden uitgevoerd en het veld heeft tijd nodig om veranderingen door te voeren. Inschrijven voor de themamiddag kan via: [carolienkanne@nvog.nl](mailto:carolienkanne@nvog.nl). Accreditatie zal worden aangevraagd.



## Lambalk hoofdredacteur *Human Reproduction*

ESHRE maakte onlangs bekend dat prof. Nils Lambalk de nieuwe *Editor-in-Chief* wordt van *Human Reproduction*. Hij volgt prof. Hans Evers op die deze gedurende zes jaar met succes bekleedde. Prof. Lambalk is als gynaecoloog werkzaam aan de afdeling voortplantingsgeneeskunde van VUmc in Amsterdam en heeft zijn sporen verdiend in het veld van de reproductieve endocrinologie en fertiliteitspreservatie. Lambalk heeft als *Associate Editor* reeds ervaring opgedaan bij *Human Reproduction* en *HROpen*.

# O wee

## Collega?

Ik beoordeel een patiënte die vaginaal bloedverlies heeft bij een amenorroe van 35 weken. Haar man, die zich nadrukkelijk voorstelt als dokter, is erg behulpzaam. Na het gynaecologisch onderzoek bied ik aan om mevrouw een handje te helpen met aankleden. De echtgenoot zegt: 'Oh, laat mij maar even, joh, dat is mijn dagelijks werk.' Nieuwsgierig geworden, vraag ik hem in welke richting hij de geneeskunde bedrijft. Zijn antwoord is kort: 'Ik ben tandarts.'

Marieke Lambers *gynaecoloog, Westfriesgasthuis Hoorn*

Geassisteerde voortplanting anno 2050

# Een voorspelling van de toekomst

prof. dr. M. Goddijn *reproductief gynaecoloog*

prof. dr. S. Repping *klinisch embryoloog*

Beiden Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Afd. Verloskunde en Gynaecologie, Vrouw Kind Centrum, AMC Amsterdam



**Hoe zal het over ruim dertig jaar gaan met de geassisteerde voortplanting in Nederland? Welke veelbelovende, nieuwe reproductieve technieken zijn er ontwikkeld, getoetst op effectiviteit en veiligheid, en geïmplementeerd? Welke technieken passen we niet meer toe? Wij nemen u graag mee naar het jaar 2050 en prikkelen uw gedachten in het huidige artikel aan de hand van een aantal recente biomedische doorbraken in de voortplanting. Wie denkt dat de voortplantingsgeneeskunde uitontwikkeld is, heeft het mis. Het is net begonnen!**

## Géén beperkingen meer aan de vruchtbaarheid van vrouwen

In 2050 kunnen we efficiënt en veilig humane eicellen kweken in het laboratorium met behulp van in-vitro-folliculogenese. Een belangrijke stap voor vrouwen van wie eerder ovariumcortexweefsel is ingevroren. Hiermee behoren invasieve en relatief ingewikkelde operatieve ingrepen ten behoeve van het transplanteren van ovariumcortexweefsel om een zwangerschap tot stand te brengen, tot het verleden. Ook voor vrouwen die géén ovariumcortex hebben ingevroren is er een oplossing: het maken van eicellen uit stamcellen. Uit een huidbiopt worden fibroblasten geïsoleerd waarvan pluripotente stamcellen worden gemaakt die vervolgens omgevormd kunnen worden tot eicellen. Ook als je als vrouw op hoge leeftijd en voorbij de menopauze bent. In 2050 bestaat daarom géén tekort meer aan eicellen. We zijn niet langer afhankelijk van vrouwen die toevallig hun eicellen hebben laten invriezen of van vrouwen die hun eicellen willen doneren.

De terugplaatsleeftijd van ingevroren eicellen en embryo's is ook nog verder omhooggegaan: de levensverwachting van de vrouw is immers verder toegenomen en er is een verbeterde preventie en behandelwijze van cardiovasculaire aandoeningen en zwangerschapscomplicaties. Kortom, de biologische grenzen aan de vruchtbaarheid van de vrouw zijn zo goed als verdwenen. *Bij diermodellen is in-vitro-folliculogenese al een tijd mogelijk en zijn de eerste muizen al geboren die gemaakt zijn uit eicellen die ontstaan zijn uit geïnduceerde pluripotente stamcellen.<sup>1,2</sup> Ook is het gelukt om het ondersteunende weefsel in het ovarium bij muizen na te bootsen met 3D-printing.<sup>3</sup> Bij de mens zijn er al in proof of concept studies humane metafase-II-eicellen gekweekt uit pre-antrale follicels.<sup>4,5</sup> Het is nog niet bekend of de hieruit ontstane metafase-II-eicellen ook bevrucht kunnen worden en of er embryo's of zelfs kinderen uit kunnen ontstaan. Het kweekstelsel zal ongetwijfeld verder ontwikkeld moeten worden en naar veiligheid is momenteel nog helemaal geen onderzoek verricht. Het is nog niet mogelijk om uit stamcellen menselijke eicellen te maken.*

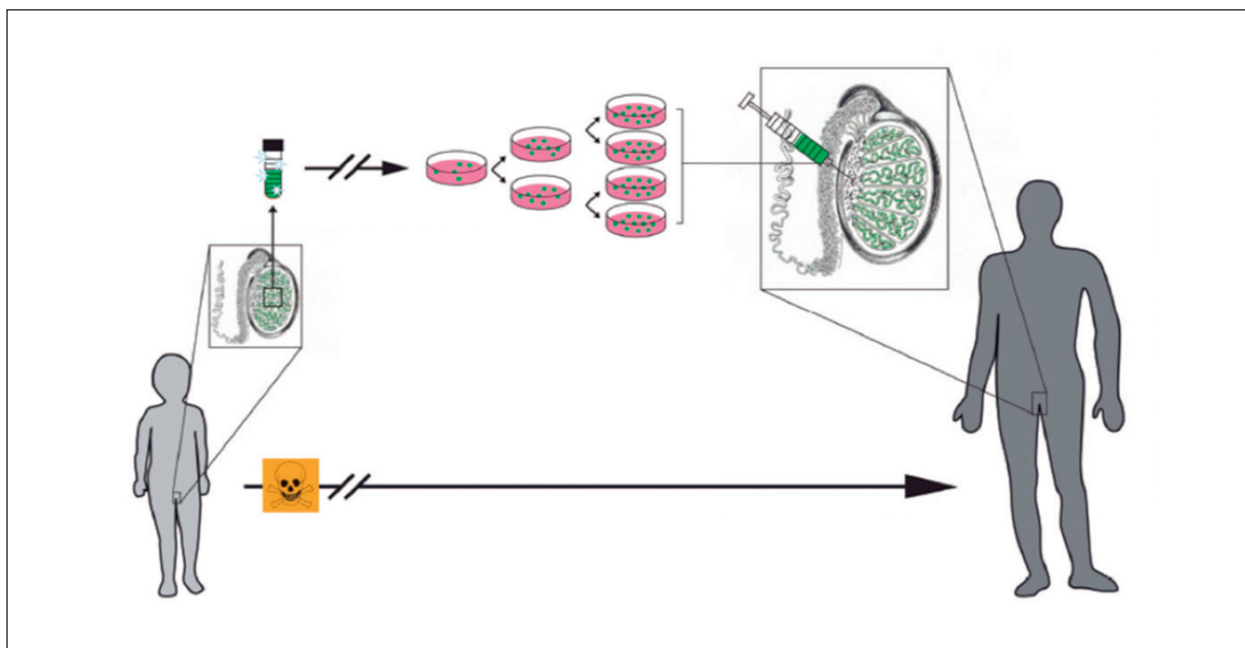
## Alle mannen kunnen kinderen krijgen

In 2050 kan ook iedere man genetisch eigen kinderen krijgen. Zelfs een man met totale azoöspermie, bijvoorbeeld omdat hij als kind chemotherapie heeft ondergaan. Voorafgaand aan de chemotherapie is immers een biopt van zijn testikel ingevroren, en daaruit kunnen, als de man volwassen is geworden en een kinderwens heeft, spermatogoniale stamcellen (SSCs)

geïsoleerd en vermenigvuldigd worden die na terugplaatsing in de testikels gewoon weer zaadcellen gaan maken. Bij volwassen mannen worden dan ook geen zaadcellen meer ingevroren voor chemotherapie, maar SSCs. Na transplantatie kunnen ze dan immers gewoon thuis spontaan een zwangerschap tot stand brengen en is ICSI met ingevroren zaadcellen niet meer nodig. Mocht het zo zijn dat er geen biopt van de testis is ingevroren, in 2050 is het ook bij mannen mogelijk om van huidcellen stamcellen te maken en daar weer zaadcellen uit te laten ontstaan. *De zogenaamde spermatogoniale stamcel transplantatie (SSCT) werkt op dit moment al bij muizen, honden, stieren en zelfs bij apen.<sup>6</sup> Bij de mens kunnen we ook al SSCs in het laboratorium vermenigvuldigen.<sup>7,8</sup> Bovendien leidt de transplantatie van SSCs bij muizen niet tot het optreden van kanker of tot verkorting van de levensduur van de ontvanger.<sup>9</sup> De veiligheid voor de nakomelingen wordt op dit moment uitvoerig getoetst in een muismodel en de verwachting is dat binnen vijf jaar de eerste klinische toepassing van SSCT zal worden uitgevoerd. Bij muizen is het al mogelijk om uit geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS) zaadcellen te maken en daar nakomelingen mee te maken<sup>10</sup>, bij de mens kan dit nog niet.*

## De gedroomde baby

In 2050 hoeven we geen embryo's meer te vernietigen zoals dat nu gebeurt bij pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) als blijkt dat het embryo de genetische afwijking bevat. Dat is één van de voordelen die toepassing van de CRISPR-cas9-techniek mogelijk gaat maken. Met de CRISPR-



Voor de chemotherapie bij het kind wordt een biopt van de testis ingevroren. Na genezing wordt het biopt ontdooid, worden in het laboratorium de daarin aanwezige spermatogoniale stamcellen (SSCs) vermenigvuldigd, en bij de inmiddels volwassen geworden man getransplanteerd. De getransplanteerde SSCs zullen na transplantatie hun niche in de testis vinden en daar de spermatogenese opnieuw initiëren waardoor de vruchtbaarheid van de man hersteld kan worden.

cas9-techniek kunnen doeltreffend specifieke stukken van het genoom aangepast worden, dat kan bij somatische cellen en ook cellen van de kiembaan (zaad- of eicellen en embryo's). Hiermee kan het genoom van een toekomstig kind worden veranderd, en overerfbare DNA-mutaties die leiden tot ernstige erfelijke ziekten, zoals *Cystic Fibrosis* of ziekte van Huntington, gecorrigeerd worden, zodat de ziekte niet doorgegeven wordt. Bovendien kunnen met CRISPR-cas in 2050 ook patiënten worden geholpen die twee of meer genmutaties hebben, evenals patiënten die beiden homozygoot zijn voor een recessieve mutatie. Naast gericht herstellen van genetische ziekten is het in 2050 ook mogelijk om deze techniek te gebruiken voor genetische *enhancement*: bepaalde positieve eigenschappen kunnen worden toegevoegd aan embryo's of geslachtscellen. Hierbij gaat het dan bijvoorbeeld om het toevoegen van HIV-resistentie (middels een mutatie in de CCR5-receptor) of zelfs om het verhogen van de intelligentie (door het aanbrenge van meerdere SNPs in genen betrokken bij intelligentie). In 2050 denkt de maatschappij veel liberaler over wat wel en niet

wenselijk is met kiembaanmodificatie, ook al zal het betreffende individu of paar zelf de regie houden over de eigen wensen.

De CRISPR-cas9-techniek is sterk in ontwikkeling. Veilige toepassing in embryo's wordt vooral verhinderd door veel off target effecten (aanpassingen in het genoom op ongewenste plekken) en mozaïcisme (niet alle cellen van het embryo worden dan gecorrigeerd). In een recent onderzoek werden tientallen menselijke embryo's geproduceerd waarin een genetische aandoening was 'gerepareerd'. Het ging om een mutatie in het gen *MYBPC3*, die een dodelijke verdikking van de hartspier kan geven.<sup>11</sup> Hoewel er discussie is over de betrouwbaarheid van deze bevinding, werden er in dit onderzoek geen off-target effecten en geen mozaïcisme gevonden. Momenteel is de klinische toepassing van kiembaanmodificatie niet toegestaan in Nederland en vele andere landen. Bovendien mogen in Nederland op dit moment geen embryo's worden gecreëerd voor wetenschappelijk onderzoek.<sup>12</sup> Bij de CRISPR-cas9-techniek is nu juist het creëren van vroegstadium-embryo's van belang, en zijn gedoneerde 'rest embryo's' van IVF-paren niet bruikbaar.

De beroepsverenigingen ESHRE en ESHG achten het momenteel gerechtvaardigd om basaal en pre-klinisch onderzoek naar kiembaanmodificatie door middel van de CRISPR-cas9-techniek toe te passen.<sup>13</sup>

Omdat bij *enhancement* vaak gesproken wordt over het aanpassen van de intelligentie is het goed te beseffen dat op dit moment intelligentie nog slechts voor 5% genetisch te verklaren is.<sup>14</sup>

### Ouderschap nieuwe stijl

In 2050 is de maatschappij tot de conclusie gekomen dat ouderschap vele vormen kent. Naast genetisch ouder zijn, kan je ook de dragende ouder zijn (ook als man) en/of de sociale ouder. Daar waar in de vorige eeuw deze drie vormen van ouderschap (voor de vrouw) altijd onderling verbonden waren, moeder voedde het kind op dat genetisch van haar afstamde en dat ze ook nog eens zelf baarde, zijn deze elementen in 2050 allemaal losgekoppeld. Bovendien zijn ze toegankelijk voor man en vrouw. Je kunt bij alle mannen en vrouwen van stamcellen zaadcellen en eicellen maken, hiermee een embryo laten ontstaan en dat laten voldragen in een fysiologisch aanwezige, een getransplanteerde baarmoeder of

zelfs in een baarmoeder-in-vitro. En opvoeden kan je ook in allerlei verschillende vormen doen: alleen, met je partner van hetzelfde of het andere geslacht of in allerlei co-ouderschapsvarianten. Wat betekent ouderschap eigenlijk in 2050? En is het wel essentieel dat je de genetische ouder bent van je kind? Blijken al die spannende nieuwe technieken toch niet helemaal veilig of slechts beperkt efficiënt of heel duur, dan zou het zo maar eens kunnen zijn dat paren terugvallen op hele oude tradities: als ze samen geen genetisch eigen kinderen kunnen krijgen dan kunnen ze adopteren of gebruik maken van sperma- of eiceldonatie. Hebben zij, en wij, in 2050 nog wel echt alles over voor een genetisch eigen kind?

*Patiënten die aan het begin staan van hun fertiliteitstraject, geven duidelijk aan dat ze het allerliefst een genetisch eigen kind willen.<sup>15</sup> Sterker: ze achten genetische verwantschap essentieel voor het kunnen vervullen van belangrijke elementen van ouderschap. Tegelijkertijd zien we dat patiënten die inmiddels alles hebben geprobeerd met eigen gameten toch vaak hun toevlucht zoeken naar donorgameten. Bij patiënten die geen zaadcellen hebben na TESE of die niet zwanger worden na TESE-ICSI, wordt uiteindelijk meer dan de helft zwanger m.b.v. donorsperma. We weten natuurlijk ook dat andere elementen dan genetisch ouderschap belangrijk zijn voor de keuze welke behandeling men wil (effectiviteit, veiligheid, kosten, belasting). In de klinische praktijk wordt het gebruik van donorgameten nu feitelijk pas besproken als alles uit de kast is gehaald om met eigen gameten zwanger proberen te worden. De vraag is of dat de juiste aanpak is of dat meteen vanaf de diagnose verminderde vruchtbaarheid deze optie expliciet moet worden besproken.*

### En dan is het echt 2050

Voorspellingen blijven voorspellingen. Niemand weet hoe het echt zal gaan en dat zullen we pas in 2050 weten. Met de snelheid van de biomedische ontwikkelingen in de voortplanting en de veranderende maatschappelijke visie daarop, is in iedere geval één ding zeker: in 2050 zal het ongetwijfeld heel

anders zijn dan nu. Dat vraagt van ons als beroepsbeoefenaren dat we hierin vooruitkijken. En gedegen onderzoek doen naar de wens van patiënten en de samenleving en naar de effectiviteit en veiligheid van nieuwe interventies. Bovendien dienen we te zorgen voor een zorgvuldige implementatie van deze nieuwe technieken waarbij gedegen *follow-up* van kinderen essentieel is. Wij verheugen ons in ieder geval op een spannende toekomst!

### Referenties

- 1 Johnson, L.D., F. Albertini, L.K. McGinnis & J.D. Biggers. *Chromatin organization, meiotic status and meiotic competence acquisition in mouse oocytes from cultured ovarian follicles*. Journal of Reproduction and Fertility 1995; 104: 277-84.
- 2 Hikabe, O., N. Hamazaki, G. Nagamatsu, Y. Obata, Y. Hirao, N. Hamada et al. *Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line*. Nature 2016; 539:299-303.
- 3 Laronda, M.M., A.L. Rutz, S. Xiao, K.A. Whelan, F.E. Duncan, E.W. Roth et al. *A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice*. Nature Communications 2017; 8: 15261.
- 4 Xiao, S., J. Zhang, M.M. Romero, K.N. Smith, L.D. Shea, & T.K. Woodruff. *In vitro follicle growth supports human oocyte meiotic maturation*. Scientific Reports 2015; 5: 17323.
- 5 McLaughlin, M., D.F. Albertini, W.H.B. Wallace, R.A. Anderson, & E.E. Telfer. *Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multistep culture system*. Mol Hum Reprod 2018; 3: 135-42.
- 6 Struijk R.B., C.L. Mulder, F. van der Veen, A.M. van Pelt, S. Repping. *Restoring fertility in sterile childhood cancer survivors by autotransplanting spermatogonial stem cells: are we there yet?* Biomed Res Int 2013; 90: 3142.
- 7 Sadri-Ardekani H., S.C. Mizrak, S.K.M. van Daalen, C.M. Korver, H.L. Roepers-Gajadien & M. Koruji M. *Propagation of Human Spermatogonial Stem Cells In Vitro*. JAMA 2009; 302: 2127-34.
- 8 Sadri-Ardekani H., M.A. Akhondi, F. van der Veen, S. Repping & A.M. van Pelt. *In vitro propagation of human prepubertal spermatogonial stem cells*. JAMA 2011; 305:2416-8.
- 9 Mulder C.L., L.A.E. Catsburg, Y. Zheng, C.M. de Winter-Korver, S.K.M. van Daalen, M. van Wely et al. *Long-term health in recipients of transplanted in vitro propagated spermatogonial stem cells*. Human Reproduction 2018; 33: 81-90.
- 10 Sato T., K. Katagiri, A. Gohbara, K. Inoue, N. Ogonuki, A. Ogura et al. *In vitro pro-*

*duction of functional sperm in cultured neonatal mouse testes*. Nature 2011; 471: 504-7.

- 11 Ma H., N. Marti-Gutierrez, S.W. Park, J. Wu, Y. Lee, K. Suzuki K et al. *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*. Nature 2017; 548: 413-9.
- 12 De *Embryo wet* : <http://wetten.overheid.nl/BWBR0013797/2013-09-27>
- 13 De Wert G., B. Heindryckx, G. Pennings, A. Clarke, U. Eichenlaub-Ritter, C.G. van El et al. *Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE*. Eur J Hum Genet 2018; 26: 450-70.
- 14 Sniekers S., S. Stringer, K. Watanabe, P.R. Jansen, J.R.I. Coleman, E. Krapohl et al. *Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence*. Nature Genetics 2017; 49: 1107-12.
- 15 Hendriks S., K. Peeraer, H. Bos, S. Repping & E.A.F. Dancet. *The importance of genetic parenthood for infertile men and women*. Hum Reprod 2017; 32: 2076-87.

### Contact

m.goddijn@amc.uva.nl

### Belangenverstrengeling

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

## First Annual Adrienne Cullen Lecture

# Open disclosure

A. Cullen *patient*

**prof. dr. C.H. van der Vaart** *UMC Utrecht, divisie Vrouw en Baby*

**prof. dr. A. Franx** *UMC Utrecht, divisie Vrouw en Baby*

*met commentaar van*

**dr. J.A.A.M. van Diemen** *Inspecteur Generaal, Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd*

**drs. D. Veldman** *directeur Nederlandse Patiëntenfederatie*

### From the editor in chief

De zaak Cullen kreeg veel aandacht in de media. De verrassende *joint venture* van patiënte, behandelend arts en bestuurlijk verantwoordelijke, die leidde tot de **First Annual Adrienne Cullen Lecture on Open Disclosure** op 13 april jl., maakt deze zaak bijzonder en toont niet alleen de menselijke zijde achter dit medisch drama, maar laat ook onverbloemd de bureaucratische en juridische benadering zien die gangbaar is in de (gehele) medische zorg.

Het NTOG wil u hiervan deelgenoot maken en vroeg betrokkenen hun visie op te schrijven. Dit is gedaan in het Engels, de moedertaal van Mw. Adrienne Cullen.

Ook vroeg de NTOG-redactie twee belangrijke stakeholders, te weten de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd i.o. en de Nederlandse Patiënten Federatie, om hun commentaar op te geven.

Het is nu aan de Nederlandse ziekenhuizen om de 'ontmenselijkste' cultuur om te zetten in een humane benadering van zowel de patiënt als de betrokken zorgverlener bij een *adverse event*.

**dr. Velja Mijatovic** *hoofredacteur*

**The results of Adrienne Cullen's endocervical curettage lay unseen in her patient file at UMC Utrecht for two years. Those results indicated a possible adenocarcinoma of the cervix. By the time the results were discovered by accident in 2013, Cullen's cancer had spread. Treatment came too late, and she is now terminally ill.**

**On 13 April 2018, five years after the discovery of her unseen results, Cullen was finally allowed to speak publicly at UMC Utrecht about the case. Alongside her were her treating gynaecologist, prof. dr. Huub van der Vaart, and the former Medical Manager of UMCU's Woman and Baby Division, prof. dr. Arie Franx.**

The patient and her doctors spoke to the 300-strong audience frankly and critically, each of them emphasizing how poorly UMC Utrecht had handled the calamity and how little support was offered to Cullen, her family and her doctor. If a calamity protocol existed at the hospital, it was not acted upon and hospital leaders seemed unaware that they had a duty of care to damaged patients that went beyond merely providing medical treatment. So disgusted was Cullen at the way UMC Utrecht behaved towards her and her husband, Peter, that she became determined to call the hospital and its leaders to account in front of an audience of their peers. The result is the First Annual Adrienne Cullen Lecture on Open Disclosure.

In this article Adrienne Cullen, Huub van der Vaart and Arie Franx summarize their contributions to the lecture on 13 April. Ronnie van Diemen, Inspector General Healthcare and

Youth, and Thom Meens, representative of Nederlandse Patiëntenfederatie, attended the First Annual Adrienne Cullen Lecture and reflect on what they experienced.

### Adrienne Cullen

Every day, when we went to UMC Utrecht, my husband, Peter, and I expected someone representing the hospital to approach us and say: 'We heard what happened. We'd just like to say how sorry we are and assure you that we will do everything in our power to find out what went wrong.'

I expected someone to say: 'How are you coping? What can we do to help? Tell us how we can best support you.' But nothing like that happened.

There was no support offered by professionals trained to deal with the victims of calamities - someone who would be used to such situations and would be able to provide the practical, emotional, psychological, career, financial, medical and legal help we needed.



Adrienne Cullen

foto © Maarten Hartman

There was:

- No support for the patient
- No apology from the hospital
- No investigation into what happened
- No report written
- No informing the health inspectorate
- No record that anything ever harmed Adrienne Cullen at UMCU.

We didn't realize at the time something that has become very clear in hindsight. UMC Utrecht did not have the capacity to act appropriately to patients after a calamity. Apart from my doctors, the only people in UMCU who knew what had happened to me were the legal department - the board wasn't informed. So as soon as I was damaged by the hospital, I became a litigant first and a patient second.

The centrality of UMCU's legal department meant I had no way of communicating directly with the hospital. All communication went through my lawyer, their lawyer and their loss adjuster - I couldn't ask what had gone wrong because answering me involved discussions of legal liability, and UMCU forbade its doctors from speaking to me on this matter.

By the time I was allowed to have any detailed conversation with Professor Arie Franx, about what had gone wrong, it was the end of 2015, more than two-and-a-half years after the calamity was discovered. I found out that no root-cause analysis (SIRE) had been carried out into my case. I want a SIRE carried out and have asked for this repeatedly. UMC Utrecht explained that, in their opinion, they would have nothing to learn from such an investigation. The next surprise UMCU had in store for us was when we were pressed to sign a gagging clause before the hospital's legal team would sanction the payment of compensation. We refused, repeatedly, to sign until the clause was eventually removed.

It would be nice to think that the First Annual Adrienne Cullen Lecture on Open Disclosure might be the first, important step towards improving the way hospitals relate to patients they have harmed: in introducing transparency and true openness; in removing the shameful practices of handing patients over to an uneven legal



foto © Maarten Hartman

*April 13th 2018, the first lecture*

process and using the law to bind them to silence. And indeed many here today, hearing what it has cost us so much to say, have had their eyes opened. The ball is in your court now. What will you do to help?

### Huib van der Vaart

The need for the Adrienne Cullen lecture was the result of mistakes, neglect, lack of communication and lack of empathy by the hospital. I am the doctor who is co-responsible for a delay of two years in diagnosing the cervical carcinoma of Adrienne Cullen and thereby greatly reduced her chance of survival. In fact, she will not cure from this disease. And that hurts, every day.

I was explicitly asked by Adrienne to talk about what the whole event did to me as a doctor on a personal level. Although it does not feel appropriate to talk about my trauma, knowing that the ordeal that Adrienne and her husband, Peter, had to go through is much more severe, I was convinced by Adrienne that the storytelling would not be complete without mine. In April 2013 I saw a pathology report from 2011 that I had not seen before. There were abnormal endocervical cells that eventually proved to be endocervical cancer. I was in a state of shock, fear and denial. How could this have happened? Why me? What's next? An important mistake on a personal level was that I failed to ask for help and support. Our department

culture at that time was not one of great empathy. Bad for you, fix it. No professional support was offered. After a mistake like this you enter a roller coaster. You are trying your best to deal with the care of the patient, investigations, lawyers, etc. You will go through the phases of a trauma process. The initial disbelief, fear and anger were followed by re-living the event over and over again. I did not recognize that I was in the middle of a trauma healing process too. In fact, many doctors cannot do that properly and that is why help should be actively installed. I was assured on several occasions by some people at the UMCU that they were standing behind me. However, standing behind someone is an inappropriate place. Of course it is meant to back you up, but when things go wrong it is also a place to hide. The discussion about the legal compensation and the NRC publication was the darkest period in Adrienne's case. It wasted a lot of her precious time that she needed to prepare for what she knew was coming. I was completely ignored by the UMCU. It felt like I was still being considered to be the one who, single-handedly, was responsible for putting the UMCU in this difficult situation. I was left in fear and agony and completely out of control of the situation. People who had been standing behind me now moved in front of me. That place too is inappropriate. While it is supposed to protect you, it also limits acting on your own.

It was Arie Franx who eventually took the only appropriate position of support: standing beside me. Standing beside a doctor who made a mistake is essential for building a just culture in which safety is the key word.

### Arie Franx

I was the medical manager of UMC Utrecht's Woman and Baby division at the time of the discovery of the missing of Adrienne's cancer diagnosis. Huub reported the miss to the head of the gynaecology department and me in June 2013. Huub had undertaken several actions already, including communication with Adrienne and her husband, with the head of the pathology department and the hospital's legal office. It was clear that the miss had a great impact on Huub himself. I spoke to Huub briefly. He told me that contact with Adrienne was good and that he supported her through this. I wrongly concluded that Huub was handling this well enough on his own. Only in the fall of 2014 I realized that I had not taken proper action to both Adrienne and Huub. I should have contacted Adrienne myself, parallel to the contact Huub re-established with her, to apologize on behalf of the hospital, to convey our own horror and compassion, and to ask her what support she needed from us. I should not have relied on Huub's responsibility to warrant all this. As a consequence Adrienne has experienced little or no compassion, empathy and support from our hospital for a long period. I suspect that this has been even more damaging to her and her husband than the missing of the diagnosis in 2011. I also should have supported Huub more than I have done initially. I knew from my own personal experience that a medical mistake may cause shame, pain and solitude to the responsible doctor. I was used to processing such difficult experiences on my own, and not to show my vulnerability, self-disappointment and grief. This has been the custom and the culture for many years. Doctors are supposed to be tough. But there has not been a day in the past three years without Adrienne and Huub on my mind. If the calamity we caused to happen to Adrienne is

troubling me, it must have tortured Huub. I am very sorry to have let him down. My mind was primarily on procedures and on the UMC Utrecht organization and the Woman and Baby division, and not sufficiently on Adrienne's and Huub's well-being. I was playing the role of the hospital manager, whereas the patient and the doctor needed something else. In October 2014 I met Adrienne and Peter for the first time, at their lawyer's office, together with a senior of our legal office and the director quality and safety at that time. Then, I realized how much I and the UMC Utrecht had failed, not only by missing the diagnosis but much more in the care thereafter, to Adrienne and her husband. I said to them that I felt deep shame and I offered apologies. Adrienne's husband was furious at the UMC Utrecht. The meeting profoundly changed my understanding and enabled me to establish a caring relationship with Adrienne, and to take more appropriate care of Huub. In July 2015 I met Adrienne again, this time together with the hospital's CEO. Adrienne's worries about a financial compensation – to allow her husband to stay in their house when she would die – seemed to be her biggest concern and was preventing her from allowing her own grief about the calamity, and the fact that she would probably die because of it. The board of the hospital instructed me not to talk about the compensation issue with Adrienne, only about other care she needed. And it all took far too long. From the beginning of 2016 Adrienne and I started to have regular phone calls. I feel responsible for her well-being. We often talk about the change healthcare needs: a shift from the focus on the system and the professional towards the patient. I learn a lot from talking with Adrienne.

## Comment on First Annual



### dr. Ronnie van Diemen

*directeur Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd i.o.*

**The story of Adrienne Cullen, Huub van der Vaart and Arie Franx is one of personal tragedy and system failure, but also one of perseverance and hope. The severity of the personal tragedy to Adrienne and her loved ones is beyond words. She has been let down by a system that was meant to protect her. Twice. First by missing what was the matter with her, and then by missing what mattered to her.**

At the inspectorate we frequently engage with patients or their loved ones, after similar serious adverse events. I am always struck by their understanding of how difficult it is to deliver reliable care. They can accept that people make mistakes, that processes can derail, that things can go wrong. Even if this has devastating consequences. And when this happens, their needs are quite simple: honesty over what happened, sincere apology and explanation on what is being done to prevent other patients from having to go through a similar ordeal. But all too often I see how failing to meet these three simple needs in the aftermath of a serious adverse event inflicts more harm than the event itself. It seems simple, but it is in fact quite difficult to be open and honest after an adverse event, especially for the healthcare professionals who are directly involved. They have to be calm, empathetic and understanding, while they are going through their own emotional roller coaster so vividly described by both doctors in the previous paragraphs. Few doctors have a natural talent for this, most are not equipped to deal with this in an adequate manner and, frankly, cannot be expected to do so. Here lies one aspect of the system failure. Generations of

## Adrienne Cullen Lecture 'Open disclosure'

doctors have never been taught to discuss the fallibility of the healthcare system, let alone their own role in this. So when things go wrong, they are flying blind and have to improvise. With statistics showing up to 5% of patients suffer preventable harm, it is a grave omission in our healthcare education that this theme is not sufficiently addressed. The other aspect of system failure is the organisational spasm that prevented the professionals to handle the situation in a humane way. Real and imagined rules made decent people act indecently. Both the patient and the professionals needed support, but they were abandoned. What should have been human warmth, turned into a chilling legal stand-off.

Adrienne Cullen showed extraordinary perseverance in having her situation addressed properly, but this should not have been necessary. Both doctors also showed impressive perseverance to address the situation adequately, defying the many barriers they encountered. And the same goes for them: this should not have been necessary. We all need to ask ourselves what we can change so patients and healthcare professional who experience adverse events can devote their energy to dealing with what really matters, with minimizing harm and restoring the relationship of trust.

Anno 2018, the transparency on adverse events, the quality of adverse event investigations and the engagement of patients in these investigations has significantly improved since 2013. All Dutch hospitals have trained, multidisciplinary and capable investigation teams and all hospital boards feel and show ownership. But there is still much room for improvement, especially regarding a culture of support, learning and transparency. Our focus as regulator will shift from the analysis of events to the way organizations support both patients and professionals in the wake of these events, the quality of their improvement measures and their public transparency. Creating and sus-

taining a 'just culture' is an imperative if we want to reach the next level of quality and safety in healthcare.

Without understating the tragedy, I also derive hope from the first Adrienne Cullen lecture. It shows us how blaming and hiding can turn into learning and sharing lessons learnt, how honesty and decency eventually prevail. It shows us the way forward, towards a future where we are better equipped to protect both our patients and professionals from harm and provide the quality of care that we wish for our loved ones.



**drs. Dianda Veldman**

*directeur Nederlandse Patiënten Federatie*

**What has happened to Adrienne Cullen is something you would not wish on anyone. Overlooking a result is already serious, but that subsequently hardly any compassion is shown for years is unacceptable.**

And that lack of sympathy by the hospital not only affected Adrienne Cullen, but also the medical specialist who missed the result. He also felt left out in the cold, with colleagues who did not stand beside him, but only behind him. To stay out of the wind. It says something about the culture that prevailed at the UMC Utrecht at that time. You fix your own mistakes and then figure it out for yourself. Even though it is actually good for patients and caregivers to bring mistakes out into the open. Only then can others learn from the mistakes that have unfortunately been made.

Patients are entitled to have caregivers frankly admit their mistakes and also to bring them out into the open. And they are entitled to talk about the mistake with the person who made the mistake. Hospitals should not hide

behind lawyers in the hope of minimizing the damage as much as possible, no they should first ensure that the affected patient is helped and supported in the best possible way.

In that respect, it is to be welcomed that Mrs Cullen has now been able to tell her story openly in the hospital, along with the specialist who missed the result and the responsible head of department.

This shows that the culture of avoiding and not talking about mistakes seems to be changing into one of openness. That is progress. For the patient, but certainly also for the hospital itself. Making mistakes is human. But a culture which obscures mistakes is disastrous for the self-cleansing ability in an organization. People should be able to talk to each other about mistakes. Find out why the mistake was made and what needs to be done to prevent such mistakes in the future. And discuss that with the patient, but also all the other people involved in the hospital. Then all of us will make patient care better and safer.

Mrs Cullen has not been spared her suffering, but perhaps other patients will be spared a similar fate if the culture in the hospital provides scope to discuss medical mistakes.

# M-OVIN-studie vergelijkt gonadotrofines met clomifeencitraat, met en zonder IUI

## Vrouwen met normogonadotrope anovulatie en niet-succesvolle clomifeenbehandeling

drs. N.S. Weiss *VUmc en AMC, Amsterdam*

drs. M.J. Nahuis *Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar*

E.M. Bordewijk *AMC, Amsterdam*

(voor et al. zie einde artikel)

### Achtergrond

Als vrouwen met normogonadotrope anovulatie zwanger willen worden, is ovulatie-inductie met clomifeencitraat (CC) een gebruikelijke eerstelijnsbehandeling.<sup>1,2</sup> Hoewel 75% van de vrouwen hiermee een regelmatige ovulatie krijgt, is na zes maanden slechts 50% van deze vrouwen zwanger.<sup>3,4</sup> Als vrouwen na zes ovulatoire cycli niet zwanger zijn wordt, in de Engelstalige literatuur, gesproken van *clomiphene failure*.<sup>5</sup> De richtlijn van het Britse *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* beveelt aan om de behandeling met CC niet langer dan zes cycli te continueren, maar deze aanbeveling is niet empirisch onderbouwd.<sup>6</sup> De richtlijn van de NVOG adviseert door te gaan tot maximaal 6 à 12 cycli.<sup>7</sup> In de dagelijkse praktijk schakelen vrouwen vaak over op ovulatie-inductie met gonadotrofines en wordt intra-uteriene inseminatie (IUI) toegevoegd. De effectiviteit van zowel gonadotrofines als IUI zijn in vergelijking met een voortgezette behandeling met CC nooit systematisch onderzocht.

Wij verrichtten daarom binnen het *Consortium* een gerandomiseerde studie waarbij wij, bij vrouwen met clomifeen *failure*, de effectiviteit van het continueren van CC vergeleken met het overgaan op gonadotrofines. Ook onderzochten wij de effectiviteit van het toevoegen van IUI.

### Methoden

De M-OVIN-studie was een 2x2-factorieel, multicenter-gerandomiseerde studie die werd uitgevoerd in 48 ziekenhuizen binnen het Consortium.<sup>8</sup> ZonMw subsidieerde de studie. Vrouwen met WHO-type-II-anovulatie, gedefinieerd als een menstruatieduur > 35 dagen, normogonadotroop, normo-oestrogeen, oligo-anovulatie of anovulatie, die niet zwanger waren na zes ovulatoire cycli met een maximale dosering van 150 mg CC per dag gedurende vijf dagen, konden deelnemen. Alle vrouwen ondergingen een oriënterend fertiliteitsonderzoek, inclusief endocrinologische screening om hyperprolactinemie en schildklierdysfunctie uit te sluiten en werd het sperma van de partner geanalyseerd. Tubopathologie werd uitgesloten met een negatieve Chlamydia-antistof titer (CAT) of hysterosalpingografie, transvaginale hydrolaparoscopie of diagnostische laparoscopie die ten minste één door-

gankelijke tuba toonde. Vrouwen van wie de partner slechte spermakwaliteit had, en vrouwen met bilaterale tuba-obstructie en bijwerkingen in de voorafgaande CC-cycli konden niet deelnemen. Na *informed consent* werden vrouwen gerandomiseerd voor zes cycli gonadotrofines met IUI, zes cycli gonadotrofines met coïtus, zes cycli CC met IUI of zes cycli CC met coïtus.

Primaire uitkomstmaat was een zwangerschap die leidde tot een levend geboren kind binnen acht maanden na randomisatie. De primaire analyse werd verricht volgens het *intention to treat*-principe. Er werden twee vergelijkingen gemaakt: één waarin gonadotrofines werden vergeleken met CC en één waarin IUI werd vergeleken met coïtus.

### Resultaten

Tussen december 2008 en december 2015 werden 666 vrouwen gerandomiseerd; 166 vrouwen lootten voor gonadotrofines met IUI, 165 voor gonadotrofines met coïtus, 163 voor CC met IUI en 172 voor CC met coïtus. Patiëntkenmerken tussen deze groepen waren vergelijkbaar.

Vijf vrouwen werden na randomisatie geëxcludeerd omdat zij onterecht geïnccludeerd waren.

Vrouwen die hadden geloot voor ovulatie-inductie met gonadotrofines kregen significant meer levend geboren kinderen vergeleken met vrouwen die hadden geloot voor CC (167 van de 327 vrouwen [52%] versus 138 van 334 [41%], (RR 1,24 (95% BI 1,05-1,46, tabel 1). De gemiddelde tijd tot conceptie leidend tot een levend geboren kind was 5 maanden (95% BI 4,7-5,4) na gonadotrofines en 5,5 maanden (95% BI 5,1-5,8) na CC (*log rank test*,  $p=0,028$ , figuur 1).

Vrouwen die werden behandeld met IUI kregen meer levend geboren kinderen vergeleken met vrouwen die hadden geloot voor coïtus, maar dit verschil was niet statistisch significant (161 van 327 vrouwen [49%] versus 144 van 334 [43%], RR 1,14 (95% BI 0,97-1,35), tabel 1). De gemiddelde tijd tot conceptie die leidde tot een levend geboren kind was 5,2 maanden (95% CI 4,8-5,5) met IUI en 5,3 maanden (95% CI 5,0-5,7) met coïtus (*log rank test*,  $p=0,27$ ), figuur 1). Het aantal meerlingzwangerschappen was laag en vergelijkbaar bij de groepen. Vrouwen die werden behandeld met gonadotrofines kregen meer miskramen vergeleken met vrouwen

Tabel 1. Uitkomsten\*

	Gonadotrophins + IUI (n=164)	Gonadotrophins n=163	CC + IUI n=163	CC n=171	Gonadotrophins vs. CC RR (95% CI)	IUI vs. intercourse RR (95% CI)
Live birth	89 (54,3)	78 (47,9)	72 (44,2)	66 (38,6)	1.24 (1,05-1,46)	1.14 (0,97-1,35)
Ongoing pregnancy	90 (54,9)	80 (49,1)	72 (44,2)	66 (38,6)	1.26 (1,07-1,48)	1.14 (0,97-1,34)
Multiple pregnancy** per woman	4 (2,4)	3 (1,8)	7 (4,3)	1 (0,6)	0.89 (0,33-2,4)	2.8 (0,90-8,7)
Miscarriages per woman	15 (9,1)	9 (5,5)	8 (4,9)	3 (1,8)	2.2 (1,11-4,5)	1.96 (0,99-3,9)
Ectopic pregnancy per woman	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,8)	1 (0,6)	#	#
Mean birth weight (g)	3279 ± 695	3302 ± 769	3178 ± 714	3408 ± 491	p = 0,96	p = 0,14
Pregnancy complications:						
• Hypertensive disorders	4 (2)	6 (4)	5 (2)	2 (1)	#	#
• Gestational diabetes	3 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)		
• Preterm labour	6 (4)	2 (1)	0	1 (1)		

\*) Data are n (%) or mean ± SD; \*\*) If multiple pregnancies were twin pregnancies; #) No RR was calculated as the proportions are low; IUI = Intrauterine insemination; CC = clomiphene citrate

behandeld met CC (tabel 1).

**Discussie**

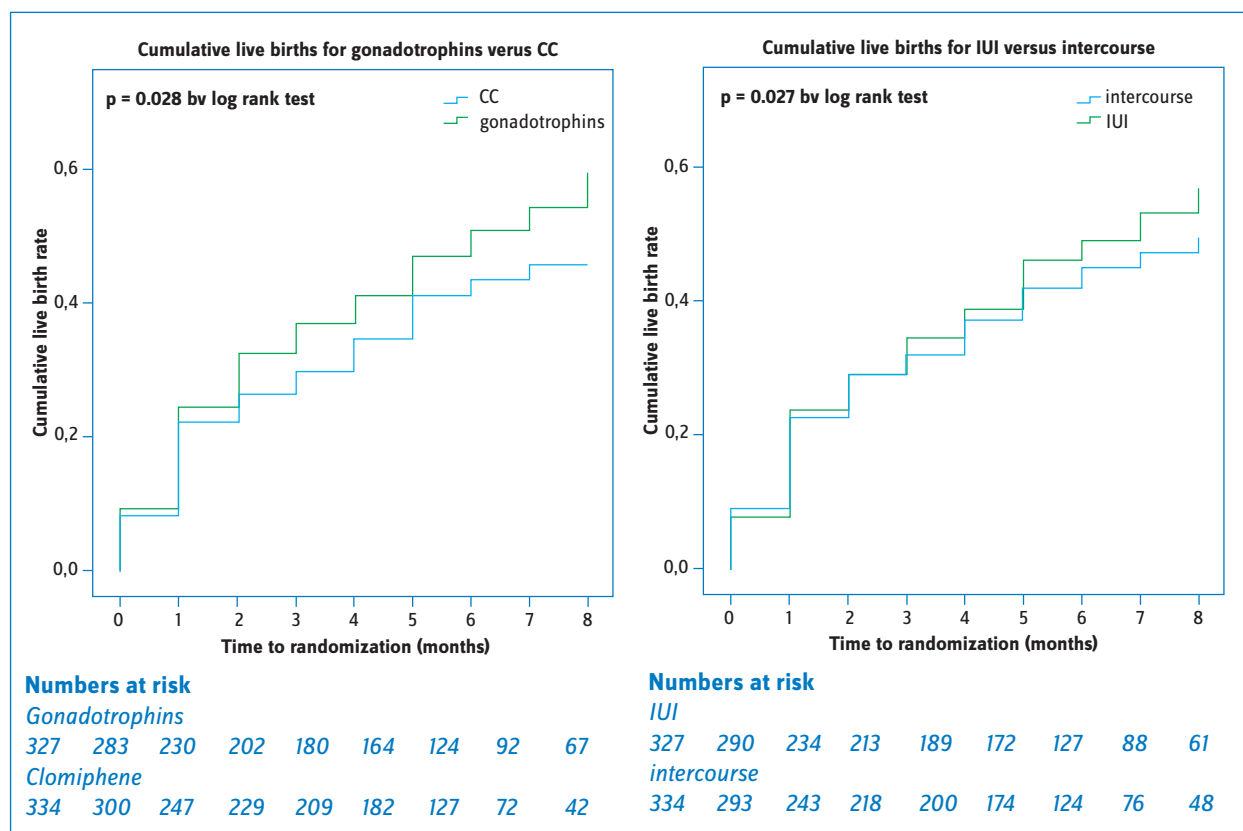
De M-OVIN-studie toont aan dat, bij vrouwen met normogonadotrope anovulatie en *clomiphene failure*, overstappen naar gonadotrofinen vaker leidde tot levend geboren kinderen dan doorgaan met CC. De toevoeging van IUI leidde niet tot significant meer levend geboren kinderen.

Er zijn verschillende biologische verklaringen mogelijk voor het hogere aantal levendgeborenen na gonadotrofinen. Ten eerste vereist behandeling met gonadotrofinen een veel striktere cyclusmonitoring dan CC. Daarom hebben vrouwen die worden behandeld met gonadotrofinen meer specifieke

kennis over het optreden van hun ovulatie, wat kan leiden tot een betere *timing* van hun coïtus.

Ten tweede kan CC negatieve effecten hebben op het endometrium, hoewel studies die dit effect onderzoeken in relatie tot zwangerschapscijfers tegenstrijdige resultaten tonen.<sup>9-11</sup> Ten derde induceert CC mogelijk een additionele cervicale factor door het cervixslijm te beïnvloeden.<sup>12-14</sup>

Recente gerandomiseerde studies en netwerkmeta-analyses tonen aan dat Letrozol meer levend geboren kinderen geeft dan CC.<sup>15,16</sup> We stellen daarom voor dat in toekomstig onderzoek wordt vastgesteld of Letrozol ook effectief en veilig is als vrouwen niet zwanger zijn binnen de eerste zes maanden



Figuur 1. Tijd tot zwangerschap leidend tot levend geboren kind.

van de behandeling.

De M-OVIN-studie geeft paren de mogelijkheid een keuze te maken. Als paren de kans op zwangerschap willen maximaliseren is overstap naar gonadotrofines aan te raden. Als paren echter de behandeling nog niet willen intensiveren is continuering van behandeling met CC een goede optie.

De huidige resultaten kunnen worden gebruikt om een afweging te maken of verandering van behandeling naar ovulatie-inductie met gonadotrofines en toevoeging van IUI noodzakelijk is. De keuze tussen deze alternatieven moet worden gemaakt op basis van patiëntenpreferenties en kosten.

## Referenties

- Balen A.H., Morley L.C., Misso M., et al. *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance*. Hum Reprod Update 2016;22(6):687-708.
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., et al. *Polycystic ovary syndrome*. Lancet 2007;370(9588):685-97.
- Brown J. & Farquhar C., *Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD002249.
- Homburg R., *Clomiphene citrate end of an era? A mini-review*. Hum Reprod 2005;20(8):2043-51.
- Veltman-Verhulst S.M., Fauser B.C. & Eijkemans M.J., *High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice*. Fertil Steril 2012;98(3):761-8 e1.
- NICE. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. 2017.
- NVOG. *Richtlijn Anovulatie en Kinderwens, versie 2.0. 2004*.
- Nahuis M.J., Weiss N.S., van der Veen F., et al. *The M-OVIN study: does switching treatment to FSH and / or IUI lead to higher pregnancy rates in a subset of women with world health organization type II anovulation not conceiving after six ovulatory cycles with clomiphene citrate - a randomised controlled trial*. BMC Womens Health 2013;13:42.
- Kolibianakis E.M., Zikopoulos K.A., Fatemi H.M., et al. *Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination*. Reprod Biomed Online 2004;8(1):115-8.
- De Geyter C., Schmitter M., De Geyter M. et al. *Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women*. Fertil Steril 2000; 73(1):106-13.
- Weiss N.S., van Vliet M.N., Limpens J., et al. *Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod 2017;32(5):1009-18.
- Gelety T.J. & Buyalos R.P., *The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles*. Fertil Steril 1993;60(3):471-6.
- Hessel M., Brandes M., de Bruin J.P., et al. *Long-term ongoing pregnancy rate and mode of conception after a positive and negative post-coital test*. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93(9): 913-20.
- Nahuis M.J., Weiss N.S., Van der Velde M., et al. *Does the postcoital test predict pregnancy in WHO II anovulatory women? A prospective cohort study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 199: 127-31.
- Wang R., Kim B.V., van Wely M., et al. *Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis*. BMJ 2017; 356: j138.
- Legro R.S., Zhang H. & Eunice Kennedy Shriver N.R.M.N., *Letrozole or clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 2014; 371(15): 1463-4.

## Samenvatting

De M-OVIN studie van het Consortium onderzocht in een 2x2 factorieel gerandomiseerde studie, bij vrouwen niet zwanger na zes ovulatoire cycli met clomifeencitraat (CC), de effectiviteit van het continueren van CC in vergelijking tot overstappen naar gonadotrofines. Tevens werd de effectiviteit van het toevoegen van IUI onderzocht. Er werden 666 vrouwen geïncludeerd binnen vier behandelarmen: zes cycli gonadotrofines met IUI, zes cycli gonadotrofines met coitus, zes cycli CC met IUI of zes cycli CC met coitus. Primaire uitkomstmaat was een zwangerschap die leidde tot een levend geboren kind binnen acht maanden na randomisatie.

De resultaten tonen 10% meer levend geboren kinderen na gonadotrofines in vergelijking met de voortgezette behandeling met CC. IUI leidde tot 6% meer levend geboren kinderen maar dat verschil was statistisch niet significant.

De huidige resultaten kunnen worden gebruikt om de afweging te maken of verandering van behandeling naar ovulatie-inductie met gonadotrofines en toevoeging van IUI noodzakelijk is. De keuze tussen deze alternatieven moet worden gemaakt op basis van patiëntenpreferenties en kosten.

## Trefwoorden

ovulation-inductie, anovulatie, clomifeencitraat (failure), gonadotrofines, IUI, PCOS

## Summary

The M-OVIN study of the Consortium investigated, in a 2x2 factorial randomized study, the effectiveness of continued treatment with clomiphene citrate (CC) compared to a treatment switch to gonadotrophins in women who had not conceived with six previous cycles with CC. The effectiveness of the addition of IUI was also investigated. 666 women were randomized to four treatment arms: six cycles with gonadotrophins plus IUI, six cycles with gonadotrophins plus intercourse, six cycles with CC plus IUI, or six cycles with CC plus intercourse. Primary outcome was conception leading to live birth within eight months after randomization.

We found 10% more live births after treatment with gonadotrophins compared to continued treatment with CC. IUI resulted in 6% more live births but this was not a statistical significant difference.

The current results can be used to help decide of switching to gonadotrophins and the addition of IUI is required. The choice between these alternatives should be made based on couples' preferences and costs.

## Key words

ovulation induction, anovulation, clomiphene citrate (failure), gonadotrophins, IUI, PCOS

## Publicatie M-OVIN studie

Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E, et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine inse-

mination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *The Lancet* 2018.

**Overige auteurs**

dr. J.E. Oosterhuis *St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht*

dr. J.M.J. Smeenk *Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg*

dr. A. Hoek *UMC Groningen*

prof.dr. F.J.M. Broekmans *UMC Utrecht*

dr. K. Fleischer *Radboudumc, Nijmegen*

dr. J.P. de Bruin *Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch*

dr. E.M. Kaaijk *OLVG-oost, Amsterdam*

prof.dr. J.S.E. Laven *Erasmus MC, Rotterdam*

dr. D.J. Hendriks *Amphia Ziekenhuis, Breda*

drs. M.H. Gerards *Martini Ziekenhuis, Groningen*

dr. I.A.J. van Rooij *Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis*

drs. P. Bourdrez *VieCuri MC, Venlo*

dr. J. Gianotten *Spaarne Gasthuis, Haarlem*

dr. C. Koks *MMC, Veldhoven*

prof.dr. C.B. Lambalk *VUmc, Amsterdam*

dr. P.G. Hompes *VUmc, Amsterdam*

prof.dr. F. van der Veen *AMC, Amsterdam*

prof.dr. B.W.J. Mol *Monash University, Melbourne; AMC,*

*M. van Wely AMC, Amsterdam*

**Contact**

n.weiss@vumc.nl

**Verklaring belangenverstremgeling**

Auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstremgeling

# Embryo's van hoge kwaliteit stimuleren migratie van stromale endometriumcellen

**drs. R.P. Berkhout** Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, AMC; afd. Obstetrie en gynaecologie VUmc, beide Amsterdam

**prof.dr. C.B. Lambalk** afd. Voortplantingsgeneeskunde VUmc, Amsterdam

**dr. J. Huirne** afd. Obstetrie en gynaecologie VUmc, Amsterdam

**dr. V. Mijatovic** afd. Voortplantingsgeneeskunde VUmc, Amsterdam

**prof. dr. S. Repping** Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, AMC, Amsterdam

**dr. G. Hamer\*** Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, AMC, Amsterdam

**dr. S. Mastenbroek\*** Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, AMC, Amsterdam

\* Droegen in gelijke mate bij aan dit artikel.

## Introductie

Tijdens veel IVF/ICSI-behandelingen treedt uiteindelijk geen implantatie op van het embryo in het endometrium. Het is grotendeels onbekend hoe de interactie verloopt tussen het embryo dat geplaatst wordt in de uterus enerzijds en het endometrium anderzijds. De kans op implantatie is onder meer afhankelijk van de kwaliteit van het embryo dat gebruikt wordt voor de plaatsing in de uterus. Om de potentie van embryo's, en daarmee de volgorde van plaatsing, te bepalen wordt gebruik gemaakt van morfologische scores van alle beschikbare embryo's. Als onderdeel van deze score wordt onder andere het percentage fragmentatie van de blastomeren bepaald. Embryo's met een betere morfologische score hebben een grotere kans om tot een intacte zwangerschap te leiden. Of embryo's van hoge kwaliteit deze betere zwangerschapskansen bereiken door actief met het endometrium te communiceren is vooralsnog onbekend.

Gedurende de luteale fase van de menstruele cyclus wordt het endometrium receptief voor de implantatie van een embryo. Receptiviteit wordt geïnduceerd door de postovulatoire piek in progesteron, waardoor de decidualisatie van stromale endometriumcellen (hESCs) begint. Decidualisatie zorgt ervoor dat proliferatief endometrium verandert in secretoir endometrium dat ontvankelijk is voor implantatie van een embryo.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat implantatie bestuurd kan worden door hESCs *in vitro* te kweken in aanwezigheid van embryo's of geconditioneerd kweekmedium van embryo's (ECM). Met behulp van deze methoden hebben diverse onderzoeksgroepen eerder kunnen aantonen dat migratie van hESCs cruciaal is voor het optreden van succesvolle implantatie.

In de huidige studie hebben we op een systematische manier migratie van hESCs bestudeerd in reactie op kweekmedium van humane embryo's van verschillende ontwikkelingsstadia en van verschillende morfologische kwaliteit.

## Methoden

### Sample verzameling

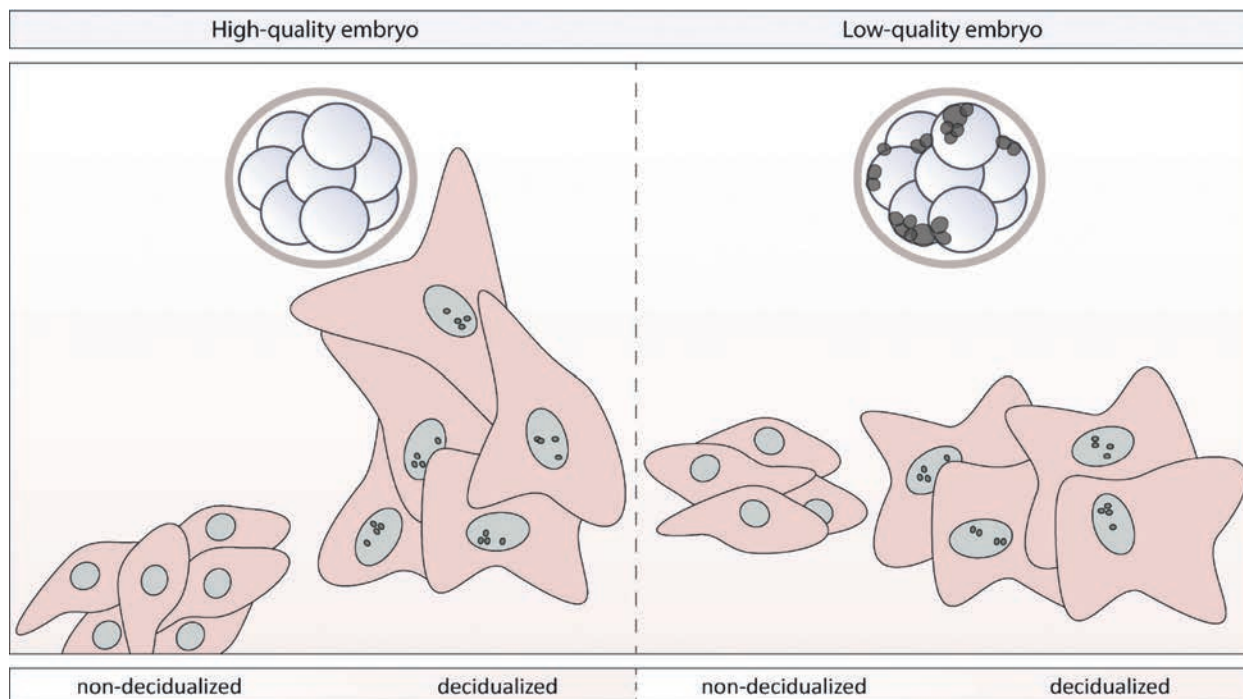
Een *in vitro*-studie waarbij gebruik werd gemaakt van primaire hESCs, geïsoleerd uit endometriumbiopsies van fertiele patiënten die een hysterectomie ondergingen vanwege een endometriumniche (n = 3) of dysmenorroe (n = 3). De geïsoleerde hESCs werden vervolgens gekweekt in de aanwezigheid van ECM. Voor de gehele studie werden 425 druppels ECM gebruikt van individueel gekweekte embryo's. Per experiment werd ECM van vijf individueel gekweekte embryo's van een gelijk ontwikkelingsstadium en gelijke morfologie gecombineerd. Voor alle experimenten geldt dat embryo's van hoge kwaliteit een laag percentage fragmentatie van blastomeren hadden (<20%), terwijl embryo's van lage kwaliteit een hoog percentage fragmentatie hadden (>20%). Alle druppels ECM werden verzameld op dag vier na fertilisatie.

### Migratie-assay

Primaire hESCs werden gedecidualiseerd *in vitro* met cAMP en medroxyprogesteronacetaat voor vijf opeenvolgende



Robbert Berkhout aan het woord tijdens ESHRE 2017



Figuur 1. Signalering van pre-implantatie embryo's is afhankelijk van de morfologische kwaliteit van het embryo, en reguleert de migratie van gedecidualiseerde of niet-gedecidualiseerde hESCs.

dagen. Migratie-assays werden uitgevoerd met gedecidualiseerde en niet-gedecidualiseerde hESCs en ECM van embryo's van hoge kwaliteit ( $n = 34$ , 170 embryo's), lage kwaliteit ( $n = 23$ , 115 embryo's) of in een gelijk volume niet-geconditioneerd kweekmedium (controle,  $n = 21$ ). Aan het begin van het experiment werd met een pipetpunt een celvrij gebied gemaakt in het midden van het kweekbakje. Als maat voor migratie werd na 18 uur de afname van het oppervlakte van dit celvrije gebied gemeten.

### Resultaten

ECM van hoge kwaliteit embryo's, d.w.z. met een laag percentage fragmentatie van de blastomeren, stimuleerde de migratie van gedecidualiseerde hESCs ( $p < 0.0001$ ). We zagen dit effect bij alle embryo's van hoge kwaliteit, ongeacht het ontwikkelingsstadium: *cleavage stage* met 2-7 cellen (hoge kwaliteit versus controle,  $p = 0,030$ ), *cleavage stage* met 8-18 cellen (hoge kwaliteit versus controle,  $p < 0,0001$ ) en morula's (hoge kwaliteit versus controle,  $p = 0,002$ ). Een lineaire regressie-analyse liet bovendien zien dat migratie van hESCs werd beïnvloed door fragmentatie van de blastomeren van het embryo ( $\beta -0,299$ ;  $p = 0,025$ ), maar niet door het ontwikkelingsstadium van het embryo (aantal blastomeren;  $\beta 0,177$ ;  $p = 0,176$ ) of maternale leeftijd ( $\beta -0,036$ ;  $p = 0,78$ ). Tegengesteld aan de reactie van gedecidualiseerde hESCs op ECM van hogekwaliteitembryo's, zagen we dat de migratie niet-gedecidualiseerde hESCs juist geremd werd door ECM van embryo's van hoge kwaliteit ( $p = 0,019$ ). ECM van lage kwaliteit embryo's, d.w.z. met een hoog percentage fragmentatie van de blastomeren, had geen invloed op de migratie van zowel gedecidualiseerde ( $p = 0,860$ ) als niet-gedeciduali-

zeerde hESCs ( $p = 0,986$ ). Bovendien zagen we dat ECM van zowel hoge- als lagekwaliteitembryo's geen invloed had op de celdelingsactiviteit van zowel gedecidualiseerde als niet-gedecidualiseerde hESCs ( $p = 0,375$ ).

### Discussie

In de huidige studie tonen we aan dat humane pre-implantatie-embryo's actief communiceren met hun omgeving tijdens de implantatie in het endometrium. Paracriene signalen van embryo's van hoge kwaliteit, d.w.z. met een laag percentage fragmentatie van de blastomeren, stimuleren namelijk de migratie van gedecidualiseerde hESCs, terwijl de migratie van niet-gedecidualiseerde hESCs juist wordt geremd door signalen van dezelfde embryo's. Hiermee laten we zien dat de reactie van hESCs op signalen vanuit het embryo verandert naarmate het endometrium begint te decidualiseren. Tevens kan dit duiden op een mechanisme waarmee embryo's van hoge kwaliteit een selectie maken tussen gedecidualiseerde en niet-gedecidualiseerde hESCs om vervolgens hun kansen op een succesvolle implantatie te vergroten. We zagen dit mechanisme bij embryo's van alle ontwikkelingsstadia, maar niet bij embryo's van lage kwaliteit (figuur 1). Deze studie draagt bij aan het begrip van humane embryoimplantatie, en heeft als ultiem doel om meer effectieve behandelingsstrategieën te ontwikkelen voor IVF/ICSI.

### Samenvatting

Tijdens veel IVF/ICSI behandelingen treedt uiteindelijk geen implantatie op van het embryo in het endometrium. In de huidige studie tonen we aan dat humane pre-implantatie embryo's actief communiceren met hun omgeving tijdens de implantatie in het endometrium. Paracrine signalen van embryo's van hoge kwaliteit, d.w.z. met een laag percentage fragmentatie van de blastomeren, stimuleren namelijk de migratie van gedecidualiseerde hESCs, terwijl de migratie van niet-gedecidualiseerde hESCs juist wordt geremd door signalen van dezelfde embryo's. We zagen dit mechanisme bij embryo's van alle ontwikkelingsstadia, maar niet bij embryo's van lage kwaliteit.

### Trefwoorden

Embryo, endometrium, implantatie, decidualizatie

### Summary

Most embryos fail to implant in IVF/ICSI. Little is known about the interaction between the embryo transferred to the uterus and the endometrium. Our study shows that the human preimplantation embryo interacts with its surroundings during implantation. Paracrine signaling of high-quality embryos, i.e. with a low percentage of fragmentation,

actively stimulated migration of decidualized hESCs, whereas non-decidualized hESCs were actively being suppressed by signals from the same high-quality embryos. This effect was found irrespective of the developmental stage of the embryo, and was not found in lower quality embryos.

### Key words

Embryo, endometrium, implantation, decidualization

### Publicatie die voortkwam uit dit onderzoek

Berkhout, R.P., Lambalk, C.B., Huirne, J. et al. J Assist Reprod Genet (2017). <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1107-z>

### Contact

r.p.berkhout@amc.uva.nl

### Belangenverstrengeling

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

# Langetermijneffecten van behandeling kinderanker op markers ovariële reserve

## Resultaten DCOG-LATER-VEVO-studie

dr. A. Overbeek *AIOS, afdeling Verloskunde en Gynaecologie VUmc, Amsterdam*

dr. M.H. van den Berg *post-doc, afdeling Kindergeneeskunde, VUmc, Amsterdam*

prof. dr. C.B. Lambalk *gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, VUmc, Amsterdam et al. (zie einde artikel).*

**Kennis over effecten op lange termijn van individuele soorten chemotherapie en radiotherapie op de ovariële functie bij vrouwen na kinderanker is beperkt. Wij onderzochten welke factoren, gerelateerd aan de behandeling, van invloed zijn op een verminderde ovariële functie in overlevenden van kinderanker. Hiervoor werden vijfjaarsoverlevenden van kinderanker (n=1.106) en een controlegroep (n=819) geïncludeerd. Overlevenden van kinderanker die behandeld zijn met procarbazine, met busulfan, melfalan, chlorambucil of lomustine, met abdominale of bekkenbestraling of met volledige lichaamsbestraling hadden het hoogste risico op een verminderde ovariële functie. Uit onze data bleek echter ook dat bepaalde chemotherapie (waaronder cyclofosfamide) geen dosisafhankelijk effect had, en zelfs niet op alle markers een significant effect had. Deze resultaten zijn belangrijk om patiënten duidelijk en tijdig counselen over de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie.**

### Achtergrond

De behandeling van kanker op de kinderleeftijd kan leiden tot verminderde vruchtbaarheid en vervroegde overgang. De mate van schade is afhankelijk van het type kanker, de leeftijd ten tijde van de behandeling, het type behandeling en de dosering. Specifieke risicofactoren die uit eerder onderzoek naar voren kwamen, zijn hogere leeftijd bij start van de behandeling, de diagnose Hodgkin's lymfoom, behandeling met alkylerende chemotherapie en blootstelling aan radiotherapie in het kleine bekken en op het abdomen.<sup>1-3</sup> Omdat histologische beoordeling van de oöcytvoorraad invasief en schadelijk is voor de patiënte, moet worden uitgeweken naar indirecte markers, zoals follikelstimulerend hormoon (FSH), anti-Müllerian-hormoon (AMH) en antrale follikeltellingen (AFC). AMH en AFC lijken het beste met de ovariële reserve te correleren.<sup>4-5</sup> Bijkomend voordeel is dat de waarden van AMH en AFC geleidelijk dalen naarmate de patiënte ouder wordt, in tegenstelling tot de FSH-waarde, die pas vlak voor het eind van de reproductieve fase stijgt. Eerder onderzoek naar de schadelijke effecten van behandeling van kinderanker op de eicelvoorraad beperkten zich meestal tot het verrichten van vragenlijstsonderzoek.<sup>1,3, 6-10</sup> Andere tekortkomingen waren geen of een te kleine controlegroep of incomplete of onvoldoende lange *follow-up*.

### Patiënten en methoden

De DCOG-LATER-VEVO-studie is een landelijke retrospectieve studie, opgezet om het effect van een vroegere kankerbehandeling op de vruchtbaarheid, eicelvoorraad en het optreden van premature menopauze te evalueren. Hiervoor zijn tussen januari 2008 en mei 2014 alle vrouwen uitgenodigd die in één van de zeven Nederlandse kinderoncologische centra zijn behandeld tussen 1963 en 2002, die inmiddels de leeftijd van 18 jaar hadden bereikt, en waarbij er tenminste vijf jaar verstreken is sinds de diagnose van een maligniteit of hersentumor op de kinderleeftijd. Een controlegroep werd gevormd met zussen van deelnemende overlevenden of vrouwen geworven via huisartsen in de omgeving van Amsterdam. Alle deelnemers werd gevraagd een vragenlijst in te vullen, bloed af te laten nemen en een transvaginale echo te ondergaan. De bloedafname werd gepland op cyclusdag 2-5 of op dag 7 van de stopweek als de vrouw niet met de pil wilde stoppen. Gegevens over de diagnose en behandeling waren beschikbaar in een landelijke database (de LATER-database (LAngeTERmijneffecten na kinderanker)). Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische commissies van de deelnemende centra en alle deelnemers gaven schriftelijk toestemming.

Het totale effect van de behandeling werd geëvalueerd door middel van multivariate, lineaire en logistische regressie. Er werden behandelingssubgroepen gemaakt op basis van de veronderstelde gonadotoxiciteit, zoals beschreven in de literatuur.<sup>11-13</sup> Tevens werden dosis-effectrelaties geëvalueerd door alle verschillende typen chemotherapie en radiotherapie apart in een model te analyseren. In alle regressie-analyses werden gecorrigeerd voor de variabelen: leeftijd ten tijde van de studie, tijd sinds diagnose, puberteitsstadium tijdens behandeling, roken ja/nee, BMI en gebruik van hormonale anticonceptie. Om binaire uitkomstmaten ten behoeve van de logistische regressie te genereren werden afkapwaarden gebruikt voor FSH (10 U/L) en inhibine B (20 ng/L). Voor AFC en AMH werden leeftijdsspecifieke afkapwaarden (2SD onder de gemiddelde waarde van de controles met dezelfde leeftijd) gebruikt. Statistische analyse is uitgevoerd met SPSS software versie 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Tabel 1. Karakteristieken van de deelnemers

	Overlevenden (n=1,106)	Controles (n=819)	P-waarde <sup>a</sup>
Leeftijd ten tijde van studie (mediaan, jaar (IQR))	27,8 (11,6)	31,3 (12,4)	<0,001
≥18,0-24,9 jaar	400 (36,2)	213 (26,0)	
≥25,0-29,9 jaar	275 (24,9)	152 (18,6)	
≥30,0-34,9 jaar	178 (16,1)	170 (20,8)	
≥35,0-39,9 jaar	131 (11,8)	165 (20,2)	
≥ 40 jaar	122 (11,0)	118 (14,4)	
Opleidingsniveau <sup>b</sup>			<0,001
Laag	97 (8,8)	26 (3,2)	
Medium	682 (62,2)	363 (44,8)	
Hoog	318 (29,0)	422 (52,0)	
Roker ten tijde van studie	168 (15,2)	138 (16,9)	0,41
BMI (mediaan, kg/m <sup>2</sup> (IQR))	23,0 (5,6)	23,0 (4,9)	0,73
Gebruik van hormonale behandeling ten tijde van de studie	482 (43,6)	310 (37,9)	0,01
Als anticonceptie	413 (37,3)	303 (37,0)	
Als HRT	63 (5,7)	6 (0,7)	
Voor andere indicatie	6 (0,5)	1 (0,1)	
Seksueel actief	965 (87,1)	772 (94,3)	<0,001
Bevallen	370 (33,5)	362 (44,2)	<0,001
Postmenopauzaal <sup>c</sup>	82 (7,4)	22 (2,7)	<0,001
<b>Diagnose</b>			
Leukaemie	386 (35,4)	--	
Lymfoom	176 (16,2)	--	
Niertumoren	124 (11,4)	--	
Tumoren van het centraal zenuwstelsel	113 (10,4)	--	
Weke delen tumor	75 (6,9)	--	
Bottumoren	70 (6,4)	--	
Neuroblastomen	68 (6,2)	--	
Kiemceltumoren	45 (4,1)	--	
Andere maligne epitheliale neoplasmata	19 (1,7)	--	
Levertumoren	7 (0,6)	--	
Retinoblastomen	5 (0,5)	--	
Andere en ongespecificeerde maligne neoplasmata	1 (0,1)	--	
Leeftijd ten tijde van diagnose (mediaan, jaar (IQR))	6,4 (8,4)	--	
Tijd sinds diagnose (mediaan, jaar (IQR))	21,0 (11,7)	--	
<b>Type behandeling gebaseerd op veronderstelde gonadotoxiciteit <sup>d</sup></b>			
Geen abdominale/bekkenbestraling en geen alkylerende chemotherapie	466 (42,2)	--	
Alkylerende chemotherapie, maar geen abdominale/bekkenbestraling	517 (46,8)	--	
Abdominale/bekkenbestraling en geen alkylerende chemotherapie	64 (5,8)	--	
Abdominale/bekkenbestraling en alkylerende chemotherapie	58 (5,2)	--	

Waarden in de tabel komen overeen met het aantal (%) vrouwen, behalve indien anders aangegeven.

BMI = body mass index; HRT = hormoonrestitutie therapie; IQR = interquartile range.

<sup>a</sup> Verschillen tussen beide groepen werden getoetst middels Mann-Whitney-U of Pearson Chi-square tests.

<sup>b</sup> Gecategoriseerd als laag: LBO of lager, medium: MBO of lager, hoog: HBO of universiteit.

<sup>c</sup> Definitie van postmenopauzaal: geen menstruatie in de afgelopen 12 maanden of HRT-gebruik ten tijde van de studie.

<sup>d</sup> Behandeling omvat alle behandelingen vóór start van de studie (i.e. zowel voor de initiële tumor als voor recidieven en eventuele tweede tumor)

## Resultaten

In totaal werden 1749 overlevenden van kinderkanker en 1201 controles gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Hiervan vulden 1106 overlevenden van kinderkanker en 819 controles de vragenlijst in. In totaal werd bij 564 overlevenden van kinderkanker en 429 controles bloed afgenomen en een transvaginale echo gemaakt. Vrouwen met een Mirena-spiraal (n = 52), met eerdere operaties aan de eierstokken (n = 35) en/of ouder dan 52 jaar (n = 19) werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werd data van 552 overlevenden van kinderkan-

ker en 387 controles meegenomen in de analyses. De belangrijkste demografische gegevens worden beschreven in tabel 1. De mediane leeftijd ten tijde van het onderzoek was significant lager bij overlevenden van kinderkanker dan bij controles (27,8 (IQR 11,6) vs. 31,3 (IQR 12,4) jaar). Tevens waren overlevenden van kinderkanker minder vaak hoog opgeleid, minder vaak seksueel actief en vaker nullipara, vooral in de leeftijdscategorie boven de 40 jaar. Meer overlevenden van kinderkanker rapporteerden al in de overgang te zijn en hormonale restitutietherapie te gebruiken.

De mediane waarden van respectievelijk AMH, AFC, FSH en inhibine B waren 2,1 (3,6) µg/l, 12,0 (13,0) follikels, 5,7 (2,9) U/l, en 68,0 (58,0) ng/l voor overlevenden van kinderkanker en 1,9 (3,3) µg/l, 11,0 (11,0) follikels, 5,9 (2,7) U/l, en 73,0 (56,0) ng/l voor controles. Multivariabele logistische regressie liet zien dat overlevenden van kinderkanker een verhoogd risico hadden op afwijkende AMH- en FSH-waarden (respectievelijk OR 6,5 (95% CI, 1,3-32,5) en 14,3 (95% CI, 2,4-86,4), maar niet voor lage AFC- of laag inhibine B-waarden (respectievelijk OR 4,7 (95% CI, 0,4-54,6) en 0,8 (95% CI, 0,3-2,5)).

Gecombineerde behandeling van alkylerende chemotherapie en gonadotoxische radiotherapie (toegediend bij 8% van de overlevenden van kinderkanker) resulteerde in de laagste AMH-, AFC- en inhibine-B-waarden en de hoogste FSH-waarden in alle leeftijdscategorieën. In de leeftijdscategorie van 18-34 jaar hadden respectievelijk 46%, 19%, 27% en 43% overlevenden van kinderkanker behandeld met deze combinatie lage AMH-, lage AFC-, hoge FSH- en lage inhibine-B-waarden. Na behandeling met alleen alkylerende chemotherapie had maximaal 17% afwijkende ovariële markers.

Patiënten die in het verleden zijn behandeld met abdominale-, bekken- of volledig lichaamsbestraling in combinatie met alkylerende chemotherapie hadden een OR van 46,4 (95% CI 7,9-273,3) voor een laag AMH; 14,6 (95% CI 1,1-193,9) voor een lage AFC en 51,4 (95% CI 7,2-366,6) voor een hoog FSH. Patiënten die in het verleden alleen behandeld zijn met alkylerende chemotherapie hadden een OR van 5,8 (95% CI 1,1-31,1) voor een laag AMH en 12,6 (95% CI 1,9-83,6) voor een hoog FSH.

Cyclofosfamide, procarbazine, een samengestelde groep van andere alkylerende middelen (busulfan, melfalan, chlorambucil of lomustine), dactinomycine, doxorubicine, mitoxantrone, spinale bestraling, abdominale/bekkenbestraling en totale lichaamsbestraling waren multivariaat geassocieerd met één of meer abnormale markers voor ovariële functie. Een significante dosis-effectrelatie op de markers AMH en FSH kon worden vastgesteld voor procarbazine.

Tevens bleken hogere doseringen van buik-/bekkenbestraling dosisafhankelijk AFC en inhibine B te beïnvloeden, terwijl deze vormen van radiotherapie op AMH en FSH in alle doseringen zeer schadelijk bleek. Als laatste werd hoog gedoseerd dactinomycine significant geassocieerd met lage AMH-waarden. Voor cyclofosfamide kon in onze data geen dosisafhankelijk effect worden gevonden.

## Conclusie en discussie

Overlevenden van kinderkanker die behandeld zijn met procarbazine, busulfan, melfalan, chlorambucil of lomustine, met abdominale of bekkenbestraling of met volledige lichaamsbestraling hadden het hoogste risico op een verminderde ovariële functie. Uit onze data bleek echter ook dat bepaalde chemotherapie (waaronder cyclofosfamide) geen dosisafhankelijk effect had en zelfs niet op alle markers een significant effect had.

## Relevantie

Artsen moeten op de hoogte zijn van deze effecten en moeten hun patiënten duidelijk en tijdig counsellen over de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie. Zij dienen deze patiënten te verwijzen naar een gynaecoloog met dit aandachtsgebied. Wat belangrijk is om zich te realiseren, is dat de vertaling van ovariële markers, zoals AMH-, AFC- en FSH-waarden, naar daadwerkelijke vruchtbaarheid en vervroegde overgang nog niet gemaakt is. De meeste studies, waaronder de onze, hebben een cross-sectioneel design of een onvoldoende lange follow-up-tijd om deze markers al aan harde eindpunten te koppelen. Zelfs in de gezonde populatie is de informatie hierover schaars. Daarbij is een belangrijk punt, dat niet alleen de vroegere behandeling, maar ook genetische en omgevingsfactoren een rol kunnen spelen bij een verminderde eicelvoorraad of een jongere leeftijd bij de menopauze. Om deze redenen bevelen wij longitudinale studies aan, waarin bij dezelfde vrouwen meerdere keren de ovariële functie wordt gemeten tot zij het eindpunt (namelijk menopauze) bereiken.

## Referenties

1. Chemaitilly W., Mertens A.C., Mitby P. *et al.* Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723-28
2. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F. *et al.* Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738 - 44
3. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. *et al.* Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-96
4. Depmann M., Eijkemans M.J., Broer S.L. *et al.* Does anti-Mullerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1579-87
5. Broer S.L., Eijkemans M.J., Scheffer G.J. *et al.* Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(8):2532-9
6. Larsen E.C., Muller J., Rechnitzer C. *et al.* Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal. FSH <10 IU/l. *Hum Reprod* 2003;18:417 - 22
7. Byrne J., Mulvihill J.J., Myers M.H. *Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer.* *N Engl J Med* 1987;317(0028-4793 (Print), 0028-4793 (Linking), 21):1315-21
8. Chiarelli A.M., Marrett L.D. & Darlington G. *Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada.* *Am J Epidemiol* 1999;150:245 - 54
9. Green D.M., Sklar C.A., Boice J.D., *et al.* Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2374-81
10. Reinmuth S., Liebeskind A.K., Wickmann L. *et al.* Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. *Klin Padiatr* 2008;220:159 - 65
11. van Dorp W., Mulder R.L., Kremer L.C., *et al.* Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3440-50.
12. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2917-31.
13. Overbeek A., van den Berg M.H., van Leeuwen F.E. *et al.* Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 10-24.

**Samenvatting**

Kennis over lange termijn effecten van individuele soorten chemotherapie en radiotherapie op de ovariële functie bij vrouwen na kinderkanker is beperkt. Wij onderzochten welke factoren, gerelateerd aan de behandeling, (dosisafhankelijk) van invloed zijn op een verminderde ovariële functie in overlevenden van kinderkanker. De DCOG LATER-VEVO studie heeft hiervoor 5-jaars overlevenden die tussen 1963-2002 gediagnosticeerd werden met kinderkanker (n=1,106) en een controlegroep (n=819) geïnccludeerd. Medische voorgeschiedenis werd middels vragenlijsten beoordeeld, de ovariële functie door het bepalen van AMH, FSH, inhibine B en AFC. 7.0-17.7% van de overlevenden van kinderkanker en 2.4-13.6% van de controles had een verminderde ovariële functie. Cyclofosfamide, procarbazine, een samengestelde groep van "andere alkylerende middelen", dactinomycine, doxorubicine, mitoxantrone, spinale, abdominale, pelviene en totale lichaamsbestraling waren multivariaat geassocieerd met  $\geq 1$  abnormale waarde van de ovariële functiemarkers. Een dosis-effectrelatie werd gevonden voor procarbazine en abdominale/bekkenbestraling. Deze resultaten zijn belangrijk om patiënten duidelijk en tijdig counsellen over de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie.

**Trefwoorden**

ovariële reserve; kinderkanker; fertiliteit; late effecten; chemotherapie; radiotherapie.

**Summary**

Knowledge regarding long-term effects of individual chemotherapeutic agents and radiotherapy fields on ovarian function (OF) in childhood cancer survivors (CCSs) is limited. We investigated which treatment-related factors are (dose-dependently) associated with reduced ovarian function. The DCOG LATER-VEVO study includes female five-year CCSs, diagnosed 1963-2002 (n=1,106) and a comparison group (n=819). Reproductive history was assessed by questionnaire; ovarian function by anti-Müllerian hormone (AMH), FSH, inhibin B, and antral follicle counts (AFC). Overall, 7.0-17.7% of CCSs and 2.4-13.6% of controls had reduced ovarian function (depending on marker used). Cyclophosphamide, procarbazine, a composite group of "other alkylating agents", dactinomycin, doxorubicine, mitoxantrone, spinal RT, abdominal/pelvic RT, and total body irradiation were multivariably associated with  $\geq 1$  abnormal ovarian function markers. Dose-effect relationships were established for procarbazine and abdominal/pelvic RT. Results are important for counselling CCSs and future patients regarding parenthood and fertility preservation.

**Key words**

ovarian function; childhood cancer; fertility; late effects; chemotherapy; radiotherapy.

**Overige auteurs**

**prof. dr. G.J. Kaspers** *kinderoncoloog, afdeling Kinderneeskunde VUmc en Prinses Máxima Centrum*  
**dr. D. Bresters** *kinderoncoloog, LUMC, Leiden*  
**prof. dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink** *kinderoncoloog, Prinses Máxima Centrum en Erasmus MC, Rotterdam*  
**dr. L.C. Kremer** *kinderoncoloog, Prinses Máxima Centrum en Emma Kinderziekenhuis, AMC, afdeling kinderoncologie*  
**dr. J.J. Loonen** *kinderoncoloog, Radboudumc, Nijmegen*  
**dr. W.J. Tissing** *kinderoncoloog, UMCG, Groningen*  
**dr. B. Versluys** *kinderoncoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht*  
**dr. M. Hauptmann** *epidemioloog/biostatisticus, NKI*  
**prof. dr. J.W. Twisk** *epidemioloog/biostatisticus, afdeling EMGO, VUmc, Amsterdam*  
**prof. dr. F.E. Van Leeuwen** *epidemioloog, NKI*  
**dr. E. Van Dulmen-den Broeder** *coördinator research Polikliniek Late Effecten Kindertumoren, VUmc, afd. Kinderneeskunde*

De DCOG LATER-VEVO studiegroep omvat naast de auteurs de volgende personen:

**C.C.M. Beerendonk** *Radboud UMC*  
**J.P. Bökkerink** *Radboud UMC*  
**C. van den Bos** *EKZ/AMC*  
**W. van Dorp** *SKZ/Erasmus MC*  
**M. van Dijk** *VUmc*  
**M.P. van Engelen** *WKZ/UMCU*  
**M. van der Heiden-van der Loo** *SKION*  
**N. Hollema** *SKION*  
**G.A. Huizinga** *UMCG*  
**J.S. Laven** *Erasmus MC*  
**M. Louwerens** *LUMC*  
**H.J. van der Pal** *PMC*  
**C.M. Ronckers** *SKION*  
**A.H.M. Simons** *UMCG*  
**N. Tonch** *AMC*

**Contact**

Annelies Overbeek, a.overbeek@vumc.nl  
 Postbus 7057, 1007 MB, Amsterdam. 020-4441409.

**Dankwoord**

Deze studie werd financieel mogelijk gemaakt door Koningin Wilhelmina Fonds (grant no. VU 2006-3622) en door Stichting KiKa (Kinderen Kankervrij). Philips Health Systems Benelux leverde ondersteuning middels de donatie van drie echo-apparaten en bijbehorende software. De auteurs zijn dank verschuldigd aan Judith Kok en Ellen Kilsdonk voor het aanleveren van de behandelingsdata.

**Verklaring belangenverstrengeling**

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

Vragen? Vragen!

# Hoe kunnen patiënten bijdragen aan verbetering van de fertiliteitszorg?

mw. J. Knijnenburg *directeur Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen*

**Hebben patiënten invloed op de kwaliteit van zorg?**  
Tijdens ESHRE 2017 hield ik als invited speaker een presentatie over de manier waarop Freya zich bezighoudt met kwaliteit van zorg. De individuele patiënt heeft hierin haar eigen rol, anderzijds is er de rol van de patiëntenvereniging als (onafhankelijk) belangenbehartiger van patiënten.

## De individuele patiënt

Patiënten en artsen zijn zich in toenemende mate bewust van het belang dat de patiënt niet alleen goed geïnformeerd wordt maar ook zelf verantwoordelijkheid neemt.

Dat wil nog niet zeggen dat alle patiënten hun vragen ook daadwerkelijk stellen. Barrières kunnen zijn: een gevoel van tijdsdruk in de spreekkamer, het idee dat het een domme vraag is of de ontvangen informatie moet eerst verwerkt worden voordat de vragen opkomen.

Veel hangt af van de arts: heeft deze een open houding en nodigt hij/zij uit tot het stellen van vragen, dan wordt het voor de patiënt gemakkelijker.

Freya stimuleert patiënten om vragen te stellen, zodat ze in samenspraak met de arts goed geïnformeerde keuzes kunnen maken. Door samen beslissen wordt de zorg beter toegespitst op de persoon, immers de persoonlijke voorkeur van de patiënt speelt hier ook een rol.

Samen beslissen levert - ongeacht de uitkomst van de behandeling - ook een tevredener patiënt op.

We raden patiënten onder andere het gebruik aan van de 'drie goede vragen' die ontwikkeld werden door de Patiëntenfederatie:

- wat zijn mijn mogelijkheden?
- wat zijn de voordelen en nadelen van die mogelijkheden?
- wat betekent dat in mijn situatie?

Daarnaast kan een keuzehulp een handig hulpmiddel zijn om alles op een rijtje te zetten.<sup>1</sup>

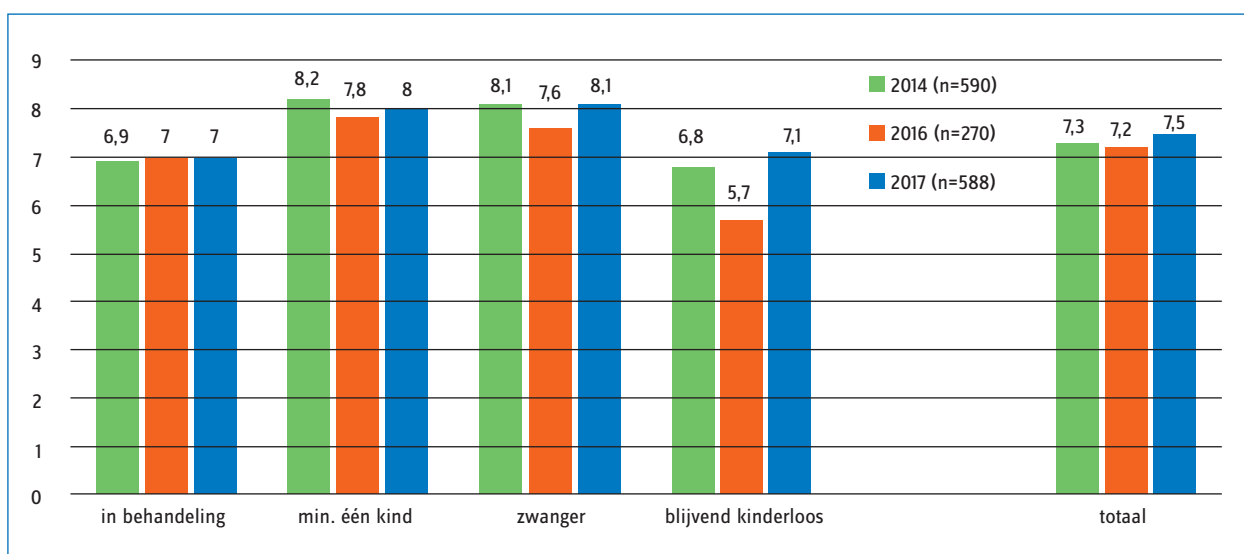
## De rol van de patiëntenorganisatie

Naast het stimuleren en informeren van individuele patiënten oefent Freya als patiëntenorganisatie - aan de achterkant - ook op andere manieren invloed uit op de kwaliteit van zorg. In dat kader beschrijven we hieronder drie eigen projecten:

- Freya Award
- Monitor Fertiliteitszorg
- Project 'VEEL betere kwaliteit'

## Freya Award

*Hoe weet je als kliniek dat een patiënt krijgt wat zij/hij nodig heeft, of zij zich gehoord en veilig voelt? Wat de patiënten vinden van de geboden zorg en of ze zich begrepen en gerespecteerd voelen door (al) het personeel van de fertiliteitskliniek?*



Figuur 1. De subjectieve gemiddelde kwaliteit van leven van de Nederlandse bevolking is 7,8 (CBS 2017)

Sinds 2004 zette Freya om het jaar vragenlijsten uit onder patiënten waarin deze hun mening konden geven over de geboden zorg. Klinieken konden (voor het eerst) met elkaar vergeleken worden. De beste klinieken kregen een *Award*. De klinieken die lager op de lijst stonden – zo was onze hoop en verwachting – zouden zich gaan inspannen om de dienstverlening te verbeteren. Ze ontvingen daartoe het rapport met hun resultaten, om te zien waar ze goed en minder goed op scoorden. Tal van klinieken benaderden ons voor een gesprek waarin we verbeterpunten bespraken. Na zoveel jaren, vinden wij het tijd om het uitvragen van de ervaren zorg aan de klinieken zelf over te laten! De *Freya Awards* zullen dus niet meer uitgereikt worden. We pleiten voor gebruik van de *PCQ Infertility*<sup>2</sup>, de vragenlijst die speciaal voor de fertiliteit werd ontwikkeld en gevalideerd. De resultaten van de *Freya Award* werden tot nu toe ook in de Monitor Fertiliteit zorg opgenomen. In de Monitor vragen we voortaan naar de *PCQ Infertility*.

### Monitor Fertiliteit zorg

*Als je medische zorg nodig hebt, waar ga je dan naar toe? Kies je gewoon de dichtstbijzijnde dokter of kliniek? Als je zelf in de zorg werkt is het gemakkelijker om aan informatie te komen over de beste zorg voor jouw probleem. Maar anderen hebben die informatie niet. Zij moeten toch ook een goede keuze kunnen maken?*

De Monitor Fertiliteit zorg<sup>3</sup> is een webapplicatie die concrete en meetbare informatie bevat over de fertiliteitsklinieken in Nederland. Het doel is transparantie voor patiënten door kwaliteitsinformatie beschikbaar te maken. Het project is uitgevoerd met een subsidie van het Ministerie van VWS.

Aan dit instrument ligt een vragenlijst ten grondslag die door 454 patiënten werd ingevuld. Zij benoemden wat ze belangrijke keuze-informatie vonden en prioriteerden deze. Na diverse bijeenkomsten, zowel met patiënten als met

artsen en paramedisch personeel van verschillende klinieken, ontstond een uitgebreide vragenlijst over de belangrijkste aspecten van fertiliteit zorg die konden worden vertaald in meetbare criteria.

Deze vragenlijst wordt ingevuld door de fertiliteitscentra en de gegevens worden weergegeven in de online Monitor. Uit de items selecteerden we de vijftien belangrijkste kwaliteitscriteria vanuit het patiëntenperspectief, waarvan er vijf *must-haves* zijn. Hierbij gaat het om transparantie, minimum capaciteit, informatie op maat, minimaal zes dagen beschikbaarheid van zorg, participatie in regionaal overleg. Centra die aan minstens dertien van de vijftien criteria voldoen krijgen een *Freya Plum*. In 2018 wordt de Monitor weer geactualiseerd en worden ook de criteria bijgesteld.

### Project VEEL betere kwaliteit

*(Verkenning en Erkenning: Ervaringen Leiden tot betere kwaliteit)*

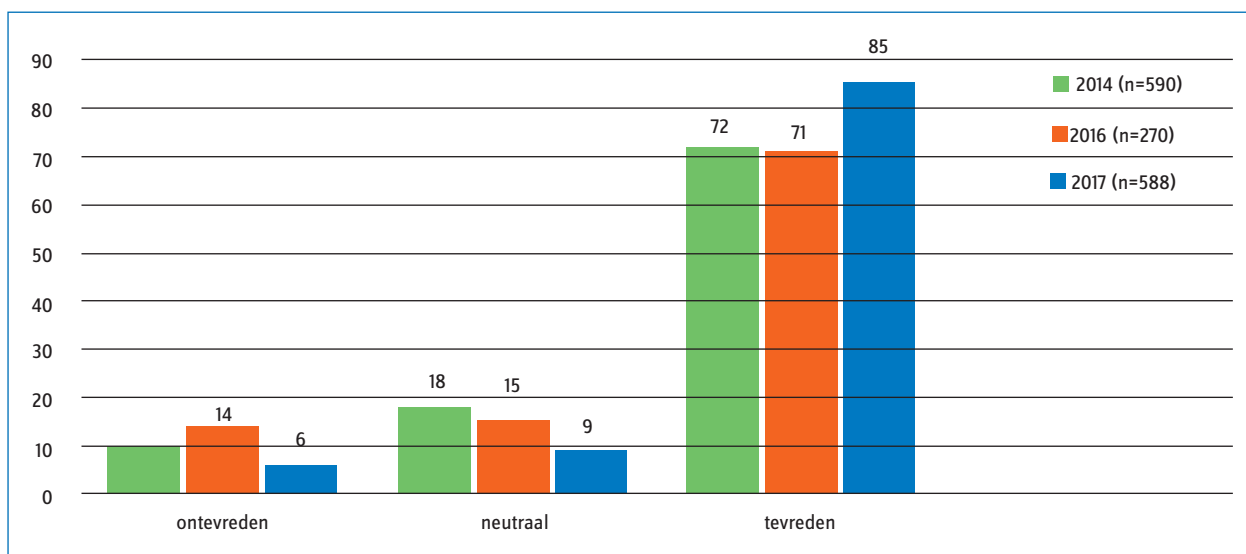
Het doel van dit project is het meten van de invloed van vruchtbaarheidsproblemen op het (dagelijks) leven van de patiënten. Het betreft een samenwerkingsproject met een aantal andere patiëntenorganisaties dat in 2013 startte. Het project kwam tot stand met een subsidie van het Ministerie van VWS.

De ontwikkelde vragenlijsten<sup>4</sup> omvatten tal van aspecten, waaronder:

#### Medisch

- ervaringen met de huisarts
- het kiezen van een kliniek
- het eerste bezoek aan de gynaecoloog
- gebruik van ovulatietests
- behandelplan
- pijnstilling bij de punctie
- grenzen aan (behandel)opties
- samen beslissen

#### Sociaal/emotioneel



Figuur 2. Patiënttevredenheid bij eerste bezoek aan gynaecoloog in %

- kwaliteit van leven
- steun van de omgeving
- contact met lotgenoten
- invloed op de partnerrelatie
- invloed op het seksleven
- leefstijl
- werk

De verschillende vragenlijsten werden door honderden patiënten ingevuld, waardoor een representatief beeld ontstond. Het in kaart brengen van al deze aspecten heeft een schat aan informatie opgeleverd, waardoor we onze doelgroep nog beter kunnen helpen en vertegenwoordigen. Met de resultaten kunnen we zorgverleners, onderzoekers, richtlijnontwikkelaars helpen begrijpen wat belangrijk is voor patiënten. Uiteindelijk leidt dit tot verbetering van de fertiliteitszorg.

### Tot slot

Naast bovengenoemde projecten brengt Freya ook het patiëntenperspectief in bij wetenschappelijk onderzoek, richtlijnontwikkeling, consultaties van diverse (overheids)organisaties, in de media etc.

Wederzijds vertrouwen en samenwerking tussen patiënt/patiëntenorganisaties en zorgverleners zijn de sleutel tot succes. Door samenwerking op alle relevante terreinen kunnen we gezamenlijk komen tot goede kwaliteit van zorg, waarbij de patiënt centraal staat. In Nederland zijn we hiermee goed op weg!

### Referenties

1. Informatie over 3 goede vragen en (generieke) keuzehulp: <https://www.freya.nl/kinderwens/langer-bezig-in-het-medisch-circuit/keuzes-maken/>
2. [http://www.nvog.nl/vakinformatie/Informatie/Patient-centredness+Questionnaire-Infertility+\(PCQ-infertility\).aspx](http://www.nvog.nl/vakinformatie/Informatie/Patient-centredness+Questionnaire-Infertility+(PCQ-infertility).aspx)
3. <https://www.freya.nl/monitor-fertiliteitszorg/>
4. <https://www.freya.nl/over-freya/dit-hebben-wij-bereikt-voor-jou/enquetes-patientenervaringen/>

### Contact

#### J. Knijnenburg

directeur Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen  
[knijnenburg@freya.nl](mailto:knijnenburg@freya.nl)

# steun ons!

Iedere zwangerschap verdient een goede afloop!  
Helaas worden ook in Nederland dagelijks baby's geboren die niet gezond zijn. Dit veroorzaakt intens verdriet.  
Fonds Gezond Geboren financiert wetenschappelijk onderzoek om dit leed te voorkomen. Help ons in de strijd tegen vroeggeboorte, groeivertraging, aangeboren afwijkingen en babysterfte en word donateur!

fonds  gezond geboren

Wat weten we wel en wat (nog) niet?

## Evidence based intra-uteriene inseminatie

dr. B.J. Cohlen *Isala Fertility Center, Isala, Zwolle*

drs. A. Bijkerk *Isala Fertility Center, Isala, Zwolle*

S. van der Poel *WHO/HRP, Geneva, Switzerland*

prof. dr. W. Ombelet *Genk Institute For Fertility Technology, Genk, Belgium*

**Intra-uteriene inseminatie (IUI) is wereldwijd waarschijnlijk één van de meest toegepaste vruchtbaarheidsbehandelingen. Ondanks dat deze techniek al eeuwen bestaat blijft er discussie over de kosteneffectiviteit en hoe we de uitkomst verder kunnen verbeteren. Tevens zijn de hoge percentages meerlingzwangerschappen, die in sommige landen gerapporteerd worden, een grote zorg.**

Het bovenstaande heeft de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) er toe gezet internationale fertiliteitsrichtlijnen te formuleren, ook op het gebied van IUI. Enkele van die richtlijnen worden hier besproken.

### Methoden

De WHO hanteert de definitie van *Evidence Based Medicine* (EBM) zoals origineel door Sackett *et al.* beschreven: EBM is dat gebied waar wetenschappelijk bewijs, klinische expertise en patiënten waarde samenkomen.<sup>1</sup> In aanloop naar een consensus meeting in september 2015 te Geneve zijn door internationale experts dertien PICO-vragen geformuleerd (tabel 1). Volgens de methodiek van onder andere de *Cochrane Collaboration* is het meest recente wetenschappelijk bewijs verzameld en beoordeeld volgens de GRADE-systeematiek.<sup>2</sup> Dit bewijs werd gepresenteerd en besproken

tijdens de WHO-meeting waarbij experts vanuit de hele wereld en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties samen consensus bereikten over aanbevelingen en zogenaamde *research gaps*.

### Resultaten

Enkele van de dertien PICO-vragen werden gepresenteerd tijdens ESHRE 2017.

*PICO vraag 1: Wat zijn de indicaties voor IUI vergeleken met afwachtend beleid en onbeschermd coïtus en wanneer moet je deze therapie starten.*

We weten van de Nederlandse multicenter Steures-studie dat we niet te snel met IUI moeten beginnen zo lang de Hunault-score boven de 30% ligt.<sup>3</sup> Maar moeten we dan starten met IUI in de natuurlijke cyclus zodra de prognose onder de 30% daalt of na minstens 6 maanden afwachtend beleid? Deze vraag is voor de indicatie mannelijke infertiliteit niet te beantwoorden omdat goede studies ontbreken.<sup>4</sup> Voor onverklaarde infertiliteit lijkt IUI in de natuurlijke cyclus weinig toe te voegen (OR 1,60, 95% CI 0,92 - 2,78), al is deze conclusie gebaseerd op slechts één RCT (tabel 2).<sup>5w</sup>

**Tabel 1. De dertien PICO-vragen geformuleerd door internationale experts in opdracht van de WHO (in blauw degene die besproken worden in dit artikel).**

1	Wat zijn de indicaties voor IUI vergeleken met afwachtend beleid en onbeschermd coïtus en wanneer moet je deze therapie starten?
2	Wanneer moeten we ovariële stimulatie (OS) toepassen bij IUI?
3	Is de invloed van de sperma kwaliteit op de uitkomst van IUI en kunnen we een ondergrens van deze kwaliteit definiëren waaronder IUI niet meer zinvol is?
4	Wat is het beste moment in de cyclus om de IUI te verrichten? Wat is de beste methode van IUI timing in een gestimuleerde of natuurlijke cyclus?
5	Wat is de waarde van Fallopian Sperm Perfusion (FSP) vergeleken met IUI?
6	Wat is het optimale aantal inseminaties per cyclus?
7	Is er een voordeel van bedrust na IUI aantoonbaar?
8	Hoeveel IUI cycli moet je doorgaan per paar/vrouw zodat de cumulatieve zwangerschapskans nog steeds significant stijgt?
9	Welke semen bewerkingstechniek voor IUI levert de hoogste zwangerschapskans op?
10	Wat is de kosteneffectiviteit van IUI (eventueel met OS) vergeleken met IVF of ICSI?
11	Hoe voorkomen we transmissie van infecties in een IUI laboratorium?
12	Hoe voorkomen we meerlingzwangerschappen en OHSS in een IUI programma?
13	Is de perinatale uitkomst na IUI anders vergeleken met deze uitkomst na zwangerschappen die spontaan zijn verwekt of na IVF of ICSI zwangerschappen?

**Tabel 2. WHO-aanbevelingen van de zes besproken PICO-vragen**

PICO-vraag	Aanbevelingen na analyse van de beschikbare literatuur en bespreking in de WHO-vergadering	Sterkte wetenschappelijk bewijs
1. Wat zijn de indicaties voor IUI vergeleken met afwachtend beleid en onbeschermde coïtus en wanneer moet je deze therapie starten?	In paren met onverklaarde infertiliteit en een spontane zwangerschapskans hoger dan 30% voor de komende 12 maanden kan IUI voor ten minste 6 maanden worden uitgesteld.	Hoog
	In paren met onverklaarde en milde mannelijke infertiliteit met een VCM-score boven de 10 miljoen en een Hunault-score boven de 30% wordt IUI met OS aanbevolen als eerste keuze behandeloptie.	Hoog
	In paren met mannelijke infertiliteit is het niet mogelijk een advies voor of tegen IUI te geven.	Hoog
2. Wanneer moet men OS toepassen in een IUI-behandeling?	In paren met onverklaarde of milde mannelijke infertiliteit met een VCM-hoger dan 10 miljoen moet IUI gecombineerd worden met OS om het percentage levend geborene te verhogen.	Gemiddeld
3. Wat is de invloed van de sperma kwaliteit op de uitkomst van IUI? Kunnen we ondergrenzen definiëren voor succesvolle IUI?	Het is niet mogelijk om duidelijke ondergrenzen te definiëren van parameters van onbewerkt of bewerkt semen waaronder IUI niet moet worden toegepast.	Laag tot gemiddeld
5. Wat is de waarde van FSP in vergelijking tot IUI?	FSP moet, vergeleken met IUI, niet worden toegepast.	Hoog
10. Wat is de kosteneffectiviteit van IUI met of zonder OS vergeleken met IVF/ICSI?	In paren met onverklaarde en milde mannelijke infertiliteit met een VCM-score boven de 10 miljoen en een Hunault-score onder de 30% is tenminste 3 cycli van IUI met OS de meest kosteneffectieve optie.	Hoog
12. Hoe kunnen we meerlingzwangerschappen en OHSS voorkomen in een IUI programma?	Om hoge percentage meerlingzwangerschappen te voorkomen bij IUI-OS, moet de inseminatie afgelast worden als er meer dan twee dominante follikels >15 mm of meer dan 5 follikels >10 mm worden gezien op het moment van hCG-trigger of LH-piek.	Gemiddeld
	Indien gonadotrofines worden toegepast dient men een startdosering te gebruiken van 75 IU per dag of lager omdat hogere doseringen niet leiden tot grotere zwangerschapskans maar wel tot hogere percentages meerlingzwangerschappen.	Hoog
	Clomifeencitraat of tamoxifen zijn acceptabele alternatieven voor laag gedoseerde gonadotrofines om meerlingzwangerschappen en hoge kosten te vermijden, maar mogelijk wel met een licht lager levend geborene percentage tot gevolg.	Gemiddeld
	Men dient geen GnRH-agonist te gebruiken in IUI-OS omdat ze de zwangerschapskans niet verder vergroten terwijl ze wel de kans op een meerlingzwangerschap en de kosten significant vergroten.	Gemiddeld
	Praktisch punt: in plaats van het afgelasten van een cyclus kan men ook een aantal overtollige follikels punteren en wegzuigen op het moment van hCG-triggering of LH-piek om de kans op een meerlingzwangerschap bij IUI-OS te verlagen.	Laag

Van oudsher behoort de cervicale factor tot de indicaties voor IUI in de natuurlijke cyclus. Echter, om een cervix factor vast te stellen dient men routinematig post-coïtale tests (PCT) uit te voeren. De WHO werkgroep Oriënterend Fertilitéit Onderzoek geeft aan dat de PCT niet langer deel dient uit te maken van het standaard OFO. De WHO beveelt onderzoek aan naar duidelijke definities van mannelijke infertiliteit met afkapwaarden voor milde, matige en ernstige mannelijke infertiliteit en gerandomiseerde trials naar de waarde van IUI bij mannelijke infertiliteit.

#### *PICO vraag 2: Wanneer moeten we ovariële stimulatie (OS) toepassen bij IUI?*

Met ovariële stimulatie (OS) verhoogt men het aantal beschikbare eicellen en kan men vaak de timing van de inseminatie verbeteren. De Cochrane review over IUI bij onverklaarde infertiliteit laat zien dat IUI in combinatie met OS de kans op een levend geboren kind significant verhoogt ten opzichte van IUI in de natuurlijke cyclus (OR 2.07, 95% CI 1.22

-3.50).<sup>6</sup> De Nederlandse INES studie liet 2 zaken zien: in een groep patiënten met onverklaarde en milde mannelijke infertiliteit verhoogd IUI met OS de spontane geschatte kans van 19% naar 47% en IUI met OS is even effectief als IVF met *single embryo transfer* of IVF in een gemodificeerde natuurlijke cyclus.<sup>7</sup> Dat maakt IUI met OS de eerste keuze therapie bij paren met een Hunault score onder de 30% en onverklaarde of milde mannelijke infertiliteit. Deze keuze wordt ondersteund door de wens van de patiënt die IUI met OS verkiest boven afwachtend beleid of IVF tot 6 cycli, en het vertrouwen van deze therapeutische optie bij collega fertilitéits specialisten.<sup>8</sup> Zo bleek dat het advies van de NICE guidelines in Engeland om te stoppen met IUI met OS door slechts 4% van alle klinieken te zijn opgevolgd.<sup>9</sup> Tijdens ESHRE 2017 werden de resultaten van de Nieuw Zeelandse TUI trial gepresenteerd waarbij men IUI met OS gerandomiseerd vergeleek met expectatief beleid in paren met onverklaarde infertiliteit en een Hunault score onder de 30%. Deze trial bevestigde het indirecte bewijs geleverd door de INES

trial: IUI met OS verdrievoudigd de kans op een levend geboren kind (OR 3.4, 95% CI 1.7 – 6.8).<sup>10</sup> De WHO adviseert dan ook IUI met OS toe te passen als eerste keuze therapie bij paren met onverklaarde of milde mannelijke infertiliteit en een Hunault score lager dan 30%. Of deze behandeling ook de eerste keuze moet zijn bij matige mannelijke infertiliteit dient nog nader onderzocht te worden.

**PICO vraag 3: Wat is de invloed van de sperma kwaliteit op de uitkomst van IUI en kunnen we een ondergrens van deze kwaliteit definiëren waaronder IUI niet meer zinvol is?**

Helaas zijn er geen studies van goede kwaliteit gepubliceerd die deze vraag kunnen beantwoorden. Meta-analyses van van Weert et al., en Ombelet zijn vaak gebaseerd op retrospectieve studies.<sup>11,12</sup> De meta-analyse van Ombelet komt met de volgende ondergrenzen: 1 miljoen progressief beweeglijke zaadcellen in het inseminaat en een morfologie van 4%. Van Weert vond dat er minstens 0.8 tot 5 miljoen motiele zaadcellen in het inseminaat aanwezig moesten zijn, een zeer grote spreiding. De WHO concludeert dan ook dat het op basis van het huidige bewijs onmogelijk is ondergrenzen van de sperma parameters aan te geven waaronder IUI niet meer zinvol is en adviseert hier onderzoek naar te doen.

**PICO vraag 5: Wat is de waarde van Fallopian Sperm Perfusion (FSP) vergeleken met IUI?**

Deze vraag is aan de hand van de Cochrane review over FSP eenvoudig te beantwoorden: FSP, waarbij men het volume van het inseminaat vergroot naar 4cc in plaats van 0,5 tot 1 cc, heeft geen toegevoegde waarde in dagelijkse praktijk.<sup>13</sup> Daar komt nog bij dat deze techniek, vaak gecombineerd met een klem op de cervix, minder patiëntvriendelijk is.

**PICO vraag 10: Wat is de kosteneffectiviteit van IUI (eventueel met OS) vergeleken met IVF of ICSI?**

De belangrijkste studie die antwoord geeft op deze vraag is de INES trial.<sup>14</sup> Oudere studies zoals die van Goverde et al., laten te lage succeschansen zien voor IVF en zijn minder toepasbaar in de huidige praktijk.<sup>15</sup> De resultaten van de INES trial laten zien dat IUI met OS non-inferior is vergeleken met IVF met SET en IVF in de gemodificeerde natuurlijke cyclus. Kijken we echter naar de kosten dan is het evident dat IUI met OS per paar (IUI-OS € 5070, IVF-SET € 7187 en IVF-MNC € 8206) de meest kosteneffectieve behandeling is. De WHO adviseert dan ook IUI met OS toe te passen als een eerste lijns behandeloptie in paren met onverklaarde of milde mannelijke infertiliteit. Opvallend bijkomend resultaat van de INES studie is dat het percentage meerlingen niet significant verschilde tussen de 3 behandelopties: IUI-OS 7%, IVF-SET 6% en IVF-MNC 5%.

**PICO vraag 12: Hoe voorkomen we meerlingzwangerschappen en OHSS in een IUI programma?**

Het doel van OS is het vergroten van het aantal beschikbare oocyten voor bevruchting in de tubae. Meerdere dominante follikels vergroten de kans op een zwangerschap significant vergeleken met 1 (5% stijging bij 2 en 8% stijging bij 3 folli-

kels t.o.v. 1).<sup>16</sup> Echter te agressief stimuleren kan leiden tot onacceptabel hoge percentages meerlingzwangerschappen zoals Amerikaanse studies vaak laten zien.<sup>17</sup> De grote Nederlandse RCTs dienen als voorbeeld hoe men hoge percentages meerlingzwangerschappen kan voorkomen en de WHO heeft haar adviezen hier dan ook op gebaseerd:

- Monitor frequent door middel van echoscopie en cancel de IUI met OS cyclus indien meer dan 2 follikels > 15 mm OF meer dan 5 follikels > 10 mm op het moment van hCG gift of LH piek worden gezien
- Gebruikt men gonadotrofines start dan met 75IU per dag of minder.
- Clomifeen Citraat of Tamoxifen kunnen acceptabele alternatieven zijn voor gonadotrofines om meerlingzwangerschappen te voorkomen. Tevens zijn ze goedkoper, al lijkt het er op dat het wel iets ten koste kan gaan van de kans op zwangerschap.<sup>18</sup>
- Gebruik geen GnRH agonisten, zij verhogen niet de kans op zwangerschap maar wel de kans op een meerlingzwangerschap en de kosten.
- Als alternatief voor afgelasten van de cyclus kan men ook boventallige follikels punteren of overstappen op IVF

## Discussie

De Wereld Gezondheid Organisatie heeft veel tijd en energie gestoken in wereldrichtlijnen op het gebied van de voortplanting. Verschillende expert groepen hebben de literatuur systematisch beoordeeld en besproken in aanwezigheid van patiënten organisaties om gezamenlijk richtlijnen op te stellen en om zogenaamde research gaps vast te stellen.

Op het gebied van IUI zijn 13 PICO vragen beantwoord en ook daar zijn onderzoeksvragen gerezen. De inbreng van patiënten organisaties was groot en soms doorslaggevend. Daarmee geeft de WHO invulling aan het originele concept van Evidence Based Medicine geformuleerd door Sackett. In het tijdperk van shared decision making, value based health care, samen beslissen en 'stel de juiste vraag' is de rol van de patiënt actiever geworden en is de rol van de arts verschoven van beslisser naar voorlichter en coach. Bespreek met de patiënt de verschillende opties en het wetenschappelijk bewijs er achter inclusief de voor- en nadelen, bekijk de opties vanuit de context van de individuele patiënt en neem samen een beslissing over het vervoltraject.

Met de richtlijnen en toelichting van de WHO in de hand kan men de patiënt objectief voorlichten over kansen, opties en ook risico's, om uiteindelijk samen te beslissen. Mede dankzij Nederlands onderzoek staat IUI weer volop op de kaart als eerste lijn optie voor vele infertiele paren. Onze bevindingen worden bevestigd door buitenlandse studies van hoge kwaliteit. Daarmee zijn we het tijdperk gepasseerd dat we patiënten niets te bieden hadden of direct doorverwezen voor IVF. Patiënten met een lage spontane kans IUI met of zonder stimulatie onthouden, al dan niet in studie verband, is niet langer ethisch verdedigbaar en zou met deze richtlijnen tot het verleden dienen te behoren.

## Referenties

1. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2
2. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. *GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol 2011;64:383-394.
3. Steures P., van der Steeg J.W., Hompes P.G. et al. *Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine*. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. Lancet. 2006 Jul 15;368(9531):216-21
4. Cissen M., Bendsdorp A., Cohlen B.J. et al. *Assisted reproductive technologies for male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 26;2:CD000360.
5. Bhattacharya S., Harrild K., Mollison J. et al. *Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial*. BMJ 2008;337:a716.
6. Veltman-Verhulst S.M., Hughes E., Ayeleke R.O., et al. *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 19;2:CD001838
7. Bendsdorp A.J., Tjon-Kon-Fat R.I., Bossuyt P.M.M. et al. *Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination*. BMJ 2015;350:g7771.
8. Steures P., Berkhout J.C., Hompes P.G.A. et al. *Patients' preferences in deciding between intrauterine insemination and expectant management*. Hum Reprod 2005;20:752-755.
9. Kim D., Child T. & Farquhar C. *Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics*. BMJ Open 2015;5.
10. Farquhar C., Liu E., Armstrong S. et al. *A randomized controlled trial of intrauterine insemination with clomiphene citrate stimulation compared with expectant management for women with unexplained infertility (The TUI study)*. Hum Reprod 2017:i5.
11. van Weert J.-M., Repping S., Van Voorhis B.J. et al. *Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis*. Fertil Steril 2004;82:612-620.
12. Ombelet W., Dhont N., Thijsen A. et al. *Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review*. Reprod Biomed Online 2014;28:300-309.
13. Cantineau A.E.P., Cohlen B.J., Heineman M.J. et al. *Intrauterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non-tubal infertility*. Cochrane database Syst Rev 2013;10:CD001502.
14. Tjon-Kon-Fat R.I., Bendsdorp A.J., Bossuyt P.M.M. et al. *Is IVF-served two different ways-more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?* Hum Reprod 2015;30:2331-2339.
15. Goverde A.J., McDonnell J., Vermeiden J.P. et al. *Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis*. Lancet (London, England) 2000;355:13-18.
16. van Rumste M.M.E., Custers I.M., van der Veen F. et al. *The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis*. Hum Reprod Update 2008;14:563-570.
17. Diamond M.P., Legro R.S., Coutifaris C. et al. *NICHD Reproductive Medicine Network*. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1230-40
18. Cantineau A.E., Cohlen B.J. & Heineman M.J. *Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005356

## Samenvatting

De Wereld Gezondheid Organisatie heeft aan de hand van PICO-vragen richtlijnen opgesteld voor diagnostiek en behandeling van ongewenste kinderloosheid. Ook voor IUI zijn er dertien PICO-vragen opgesteld, is de literatuur beoordeeld en zijn de *evidence based* aanbevelingen besproken met experts en patiëntenorganisaties. Dit heeft geleid tot een pakket van aanbevelingen en de identificatie van zogenaamde *research gaps*. Enkele van de PICO-vragen, richtlijnen en onderzoeksvragen worden besproken in dit artikel.

## Trefwoorden

IUI, WHO, EBM, kosteneffectiviteit, preventie van meervlingzwangerschappen.

## Summary

The WHO has established draft recommendations by answering PICO questions for fertility check-up and treatment. For IUI the best available evidence has been collected and appraised and presented at a general meeting in Geneva with experts in the field of IUI and patient groups. This meeting has resulted in several draft recommendations and research gaps have been identified. Some of the recommendations and gaps will be discussed in this paper.

## Key words

IUI, WHO, EBM, cost-effectiveness, prevention of multiple pregnancies

## Contact

b.j.cohlen@isala.nl

## Belangenverstrengeling

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

Dit artikel is gebaseerd op de publicatie: Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. Hum Reprod Update. 2018 Feb 14.

*\*Uitgebreid artikel over de WHO PICO vragen en richtlijnen is onlangs gepubliceerd in Human Reproduction Update (<https://doi.org/10.1093/humupd/dmx041>)*

# Ovariële stimulatie bij paren met onverklaarde subfertiliteit

## Follikelstimulerend hormoon of clomifeencitraat

dr. N.A. Danhof *Centrum voor voortplantingsgeneeskunde, AMC Amsterdam*

dr. M.H. Mochtar *Centrum voor voortplantingsgeneeskunde, AMC Amsterdam*

**De eerste keus in behandeling voor paren met onverklaarde of milde mannelijke factorsubfertiliteit is intrauteriene inseminatie (IUI) met ovariële stimulatie.<sup>1</sup> Het huidige advies is om te stimuleren met follikelstimulerend hormoon (FSH), omdat een Cochrane-meta-analyse een significant hoger aantal zwangerschappen laat zien na FSH in vergelijking met clomifeencitraat (CC) (OR 1,8, 95% CI 1,2 to 2,7).<sup>2</sup> Echter, FSH leidt tot een hoog aantal meerlingzwangerschappen: 32% per conceptiecyclus in vergelijking met 8% per conceptiecyclus na ovariële stimulatie met CC.<sup>3</sup> Meerlingzwangerschappen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op maternale en neonatale morbiditeit.<sup>4</sup>**

Om het aantal meerlingzwangerschappen na ovariële stimulatie te verlagen kunnen strikte *cancel*-criteria worden toegepast. Dit betekent dat er geen inseminatie plaats vindt als er meer dan drie dominante follikels groeien. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd, die FSH met CC vergelijkt in IUI met strikte *cancel*-criteria, deze laat geen verschil zien in doorgaande zwangerschappen.<sup>5</sup> Wel werd gezien dat de cumulatieve meerlingzwangerschappen bij beide middelen vergelijkbaar laag waren. Deze studie heeft niet de *power* gehaald om een gefundeerd advies uit te brengen. Wij hebben daarom, met voldoende *power*, de effectiviteit van ovariële stimulatie met FSH vergeleken met CC, bij IUI waarbij strikte *cancel*-criteria werden gehanteerd, bij paren met onverklaarde of milde mannelijke factorsubfertiliteit.

### Methode

Deze multicenter gerandomiseerde studie is uitgevoerd binnen het NVOG Consortium. Paren, gediagnosticeerd met onverklaarde of milde mannelijke factorsubfertiliteit en een ongunstige prognose volgens het model van Hunault, kregen gerandomiseerd ovariële stimulatie met FSH met een start dosis van 75 IE of CC met een startdosis van 100 mg gedurende vier IUI-cycli binnen zes maanden.

Onverklaarde subfertiliteit was gedefinieerd als 'het hebben van minimaal een jaar regelmatige onbeschermd coitus en een uitblijvende zwangerschap bij een regelmatige cyclus en tenminste één open tuba'. Milde mannelijke factorsubfertiliteit was gedefinieerd als een *pre wash* VCM tussen drie en tien miljoen motiele zaadcellen.

Als er meer dan drie follikels van minimaal 14 mm of tenminste vijf follikels van minimaal 12 mm bij echomonitoring werden gezien, vond de intrauteriene inseminatie niet plaats. Patiënten kregen ook een coïtusverbod.

De primaire uitkomstmaat was doorgaande zwangerschap, gedefinieerd als een positieve hartslag bij twaalf weken amenorroe. Secundaire uitkomstmaten waren onder anderen het aantal gecancelde cycli, tijd tot doorgaande zwangerschap, levend geboren en meerling zwangerschappen.

Om een absoluut verschil van 10% aan te tonen na ovariële stimulatie met FSH met een tweezijdige alfa van 5% en een beta van 20%, waren er 329 paren per studiearm nodig. Rekeninghoudend met 10% *drop out* waren er 732 paren nodig. De uitkomsten zijn geanalyseerd op basis van *intention-to-treat*.

### Resultaten

Wij includeerden 738 paren vanuit 24 klinieken tussen juni 2013 en maart 2016. De basiskarakteristieken waren goed gebalanceerd tussen beide studiearmen. Binnen zes maanden vonden wij 113 doorgaande zwangerschappen ontstaan in de FSH-studiearm (31%) en 97 doorgaande zwangerschappen in de CC-studiearm (26%) (RR 1,16 (95% CI 0,93 - 1,47)). Wij zagen dat het aantal meerlingzwangerschappen per paar na FSH 1% was en na CC 2% (RR 0,71, 95% CI 0,45 - 1,14). Dit waren allemaal tweelingzwangerschappen. Wij vonden 105 levend geboren (28%) na FSH en 92 levend geboren (25%) na CC (RR 1,11, 95%CI 0,88 - 1,40) (tabel 1).

Wij vonden geen verschil in het aantal gecancelde cycli als gevolg van de groei van meer dan drie dominante follikels na FSH in vergelijking met CC (RR 1,17, 95% CI 0,95 - 1,43). Wij vonden geen verschil in tijd tot doorgaande zwangerschap na FSH in vergelijking met CC ( $p=0.30$ ).

Tabel 1. Zwangerschapuitkomsten per vrouw\*

	FSH (n = 369)	CC (n = 369)	RR (95% CI)
Doorgaande zwangerschappen	113 (31)	97 (26)	1.16 (0.93-1.47)
Meerlingzwangerschappen	5 (1)	8 (2)	0.71 (0.45-1.14)
Levend geboren	105 (28)	92 (25)	1.14 (0.90-1.45)

\* n (%). FSH = follikelstimulerendhormoon, CC = clomifeencitraat

## Discussie

In deze multicenter, niet geblindeerde, gerandomiseerde superioriteits studie, toonden wij aan dat ovariële stimulatie met FSH niet superieur is aan ovariële stimulatie met CC in IUI in combinatie met een strategie, waarbij strikte cancelcriteria werden gehanteerd. Wij vonden geen verschil in doorgaande zwangerschappen, levend geborenen, meerlingzwangerschappen en tijd tot zwangerschap. Het aantal cumulatieve doorgaande zwangerschapspercentages van ongeveer 30% in deze studie is vergelijkbaar met die gerapporteerd in de literatuur.<sup>2,3,5,6,7</sup>

Onze resultaten komen niet overeen met een recent gepubliceerde RCT.<sup>3</sup> Het aantal meerlingen was in de studie van Diamond et al. 11% na FSH, waaronder zes drielingen. Onze studie laat zien dat een strategie met strikte cancelcriteria veilig is en uitgevoerd kan worden met zowel FSH als CC, zonder in te leveren op effectiviteit.

## Referenties

1. European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M. et al. *Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE*. *Hum Reprod*. 2017 Oct 1;32(10):1957-1973
2. Veltman-Verhulst S.M., Hughes E, Ayeleke R.O. et al. *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD001838.
3. Diamond M.P., Richar S.L., Coutifaris C. et al. *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. *N Engl J Med* 2015; 373
4. Ombelet W., Martens G., De Sutter P. et al. *Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study*. *Hum Reprod*. 2006 Apr;21:4
5. Dankert T., Kremer J.A., Cohlen B.J. et al. *A randomized clinical trial of clomifene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility*. *Hum Reprod*. 2007;22
6. Bendsdorp A.J., Tjon-Kon-Fat R.I., Bossuyt P.M. et al. *Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation*. *BMJ*. 2015 Jan 9;350:g7771.
7. Farquhar C.M., Liu E., Armstrong S. et al. *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial*. *Lancet*, published online November 23, 2017

Met dank aan:

**dr. M. van Wely** AMC, Amsterdam  
**dr. C. Koks** Máxima Medical Centre, Veldhoven  
**dr. J. Gianotten** Spaarne Gasthuis, Haarlem  
**dr. J.P. de Bruin** Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch  
**dr. B.J. Cohlen** Isala Ziekenhuis, Zwolle  
**dr. D.P. van der Ham** Martini Ziekenhuis, Groningen  
**dr. N. Klijn, MD** LUMC, Leiden  
**dr. M.H.A. van Hooff** St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam  
**prof.dr. F.J.M. Broekmans** UMC, Utrecht  
**dr. K. Fleischer** Radboudumc, Nijmegen  
**dr. C.A.H. Janssen** Groene Hart Ziekenhuis, Gouda  
**dr. J.M. Rijn-van Weert** NoordWest Groep Alkmaar  
**J. van Disseldorp**, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein  
**dr. M. Twisk** MC Zuiderzee, Lelystad  
**dr. M.A.F. Traas** Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn  
**dr. M.F.G. Verberg** Fertility Clinic, Twente  
**dr. M.J. Pelinck** Scheper Ziekenhuis, Emmen  
**dr. J. Visser** Amphia, Breda  
**dr. D.A.M. Perquin** MC Leeuwarden, Leeuwarden  
**dr. D.E.S. Boks** Spaarne Gasthuis, Hoofddorp  
**dr. H.R. Verhoeve** OLVG Amsterdam  
**dr. C.F. van Heteren** CWZ, Nijmegen  
**dr. A. Sluijmer** Wilhelmina Ziekenhuis, Assen  
**prof. dr. B.W.J. Mol** Monash University, Melbourne Australia  
**prof. dr. F. van der Veen** AMC, Amsterdam  
**prof. dr. S. Repping** AMC, Amsterdam

## Contact

n.a.danhof@amc.nl

## Belangenverstrengeling

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

Evidence-based richtlijnen voor de dagelijkse praktijk

## The revival of intrauterine insemination

dr. A. Metz-Berends redacteur NTOG-deelredactie voortplantingsgeneeskunde

**November 2017 werd in Antwerpen door de Special Interest Group Andrology het ESHRE-campus-symposium georganiseerd: 'The revival of intrauterine insemination'. In tweeëneenhalve dag werden de geschiedenis, de bestaande evidence en praktische richtlijnen voor de dagelijkse praktijk betreffende IUI-behandeling in subfertiele patiënten door experts in dit veld kritisch beschouwd en geëvalueerd. Dit artikel geeft een samenvatting van deze meeting gerangschikt volgens de hoofdthema's van het symposium.**

### Homologe intrauteriene inseminatie: evidence en indicaties

IUI wordt in Europa op grote schaal toegepast. Dit bleek uit cijfers die De Neubourg op een rij had gezet. Alhoewel het inzichtelijk krijgen van de daadwerkelijke aantallen IUI-cycli wereldwijd niet goed mogelijk is, aangezien IUI-registratie in vele landen niet verplicht is, kon er van Europa door de aanwezigheid van onder andere ESHRE-registraties een redelijk beeld gevormd worden. De Neubourg vulde deze data aan met gegevens die zij verkreeg via schriftelijke en mondelinge enquêtes. ESHRE registreerde in 2013, 27 landen in Europa die IUI deden. 175.467 cycli werden verricht met gemiddelde *delivery rate* van 8,6%. Ook in Nederland vindt geen registratie plaats; de aantallen kwamen voort uit mondelinge berichtgeving en worden geschat op circa 30.000 cycli. Wanneer binnen de Europese landen de ratio van IVF- en IUI-behandelingen onderling werd vergeleken, bleek Nederland het enige land waar bij de ratio < 1 was, dat wil zeggen dat er meer IUI- dan IVF-behandelingen worden gedaan. Waarschijnlijk is dit voor een groot deel te verklaren door verschillen in vergoedingssystematiek in landen. Uit bovenstaande data blijkt dat IUI nog populair als behandeling is. Maar is dat terecht? Wat is de *evidence*? Welke groep patiënten heeft hier baat bij? Verschillende indicaties voor IUI werden besproken door Sallam waarbij ejaculatie en seksuele problemen, cervixfactor (na eerdere chirurgische behandeling) en sociale indicaties zoals afwezigheid van partner, weinig discussie geven. De *evidence* voor met name patiënten met onbegrepen subfertiliteit gaf des te meer controverse. Te Velde gaf een historisch overzicht van studies die de effectiviteit van IUI hebben onderzocht. De kritische kanttekening ten aanzien van deze studies betrof de controlegroepen waartegen IUI werd afgezet. Hierbij refereerde hij aan studies van Snick<sup>1</sup> om te bepleiten dat de juiste controlegroepen de paren zijn die *uninfluenced intercourse* hadden of met andere woorden de *expectant management* groep in tegenstelling tot de toen vaak gebruikte controles die aan *timed intercourse* deden. De laatstgenoemde groep lijkt in

observationale studies een lager *baseline* zwangerschapskans te hebben dan de *expectant management* groep met als gevolg dat het effect van IUI in die studies wellicht structureel overschat is.

Een aantal belangrijke studies passeerde meerdere malen de revue tijdens dit congres vanwege de grote invloed op de IUI-praktijk.

In de studie van Steures<sup>2</sup> uit 2006 werd de *expectant management* groep vergeleken in een RCT met een groep die IUI onderging, waarbij na zes maanden geen verschil in zwangerschappen werd gevonden. Ook Bhattacharya<sup>3</sup> kon het nut van IUI niet aantonen. De afwezigheid van overtuigend bewijs voor de effectiviteit van IUI heeft geleid tot het ontraden van IUI voor onbegrepen subfertiliteit of milde mannelijke subfertiliteit in de *NICE guidelines*. Een evaluatie van de navolging van deze richtlijn in de UK werd in 2015 gepubliceerd en liet zien dat < 4% van de klinieken de richtlijn volgde<sup>4</sup>.

Een verklaring voor het feit dat de richtlijn niet wordt nagevolgd is de volgende: in de bovengenoemde studie van Steures werd een groep paren onderzocht met een kans op zwangerschap van > 30% volgens het prognostisch model. Voor die groep bleek direct behandelen geen meerwaarde te hebben en werd een expectatief beleid van ten minste zes maanden bepleit. De studie geeft geen informatie over baat van IUI in de groep met een slechte prognose.

Een indirect bewijs voor het effect van IUI kwam uit de INeS-studie<sup>5</sup> waarbij geen significant verschil in *live birth rate* werd gevonden tussen de groepen met drie cycli IVF met *single embryo transfer of modified natural cycle* (IVF bij spontane monofolliculaire groei met onderdrukking van de ovulatie) en de groep die zes cycli IUI in combinatie met ovariële stimulatie kreeg. Voorafgaand hieraan werd voor de verschillende groepen de spontane kans m.b.v. Hunault berekend. Na IUI met ovariële stimulatie was deze kans significant hoger wat dus een indirect bewijs levert voor de effectiviteit van IUI met ovariële stimulatie in de groep onverklaarde en milde mannelijke subfertiliteit.

Afgelopen ESHRE werden de resultaten gepresenteerd van de TUI-studie<sup>6</sup> waarin paren met een slechte prognose werden gerandomiseerd voor IUI-behandeling met ovariële stimulatie in de ene arm of *expectant management* in de andere arm. In de IUI-groep waren 31% *live births* vs 9% in de *expectant management* groep. Twee gemelli werden geboren in IUI-groep. Hiermee lijkt er eindelijk bewijs geleverd te zijn voor het nut van IUI voor de slechte prognose groep (< 30%). Aanvullend bewijs zou mogelijk geleverd kunnen worden door de Nederlandse EX-IUI-studie die dezelfde vraag als de TUI-studie beoogt te beantwoorden. Echter, de inclusie is lastig, zeker nu de uitkomsten van de

TUI-studie bekend zijn.

Na deze bemoedigende recente bevindingen gaf Bijkerk een ontnuchterend betoog waarin hij de betrekkelijkheid van de *evidence* van de studies binnen de fertiliteit liet zien. Hij concludeerde dat ondanks goed opgezette studies de *evidence* grotendeels als *moderate to low* te classificeren is en aangaande de mannelijke subfertiliteit 'laag tot zeer laag'. Dit betekent dat toekomstige studies dus ook grote impact kunnen hebben op de huidige inzichten.

De vertaling van de beschikbare *evidence* naar richtlijnen voor de praktijk werd uiteengezet door Cohlen. Zijn belangrijkste boodschappen staan separaat beschreven in deze NTOG uitgave in de bijdrage van Cohlen zelf (*Evidence based IUI: wat weten we en wat (nog) niet?*).

### Prognostische factoren bij IUI

Prognostische factoren bij IUI zijn onder te verdelen naar patiënt- of paargerelateerde factoren, proceduregerelateerde en cycluserelateerde factoren. De patiëntgerelateerde factoren zijn relevant om te identificeren welke paren het meeste baat van deze behandeling hebben.

### Patiënt/ Paar gerelateerde factoren

Tournaye gaf een *update* van *lifestyle*-factoren en leeftijd als predictieve factoren voor IUI-uitkomsten. Dat leeftijd een belangrijke negatieve prognostische factor is blijkt uit nagevoeg alle studies. De vraag is echter hoe de clinicus daar mee om moet gaan. In de praktijk wordt vaak een parallel getrokken met onverklaarde subfertiliteit en wordt overeenkomstig gestart met ovariële stimulatie. Studies geven aan dat dit eigenlijk geen meerwaarde heeft. Een bijkomende, duidelijke bevinding uit de verschillende studies is dat na het 42e levensjaar de algemene *succes rate* van behandeling zeer laag is. Roken, alcohol en ook BMI hebben nauwelijks een effect op de *succes rate* van IUI. Daarentegen is wel bij natuurlijke conceptie een duidelijk negatief effect van roken gevonden wat meer uitgesproken bij vrouwen dan mannen. De tegenstrijdige bevindingen van het effect van *lifestyle*-factoren op zwangerschapskansen zijn mogelijk te verklaren uit het genotype van de patiënten, waarbij sommige genotypen minder en andere meer gevoelig zijn voor de effecten van de omgevingsfactoren. Zo werd in een studie van Taylor<sup>7</sup> gevonden dat onder rokende vrouwen de groep met een trage acetylatorstatus (ongunstige genotype) lagere zwangerschapskansen had dan de groep met de snelle acetylatorstatus. Om hiermee de tegenstrijdige bevindingen tussen de IUI en natuurlijke-conceptie-groep te verklaren, moet eerst nog een verschil in genotype tussen deze groepen worden aangetoond. Aangaande de *lifestyle*-effecten op uitkomsten van IUI concludeerde Tournaye dat er weinig *high quality evidence* studies beschikbaar zijn.

Een andere paargerelateerde predictor is de duur van de subfertiliteit. Het is bekend hoe langer deze is, desto minder kans op conceptie. Er bestaat echter geen eenduidige *cut off* waarbij kan worden geadviseerd direct op IVF over te gaan in plaats van IUI. Een parallel hiervoor kan worden getrokken met serum-AMH. De meerderheid van de studies laat zien dat er met een lager serum-AMH er wel een lagere *preg-*

*nancy rate* is maar niet dat er een duidelijke grenswaarde is waarbij je IUI moet ontraden.

Duidelijker was de boodschap van Donth aangaande de unilaterale tuba-occlusie. De groep die distale tuba-occlusie heeft ten opzichte van proximale tuba-occlusie, heeft duidelijk een gereduceerde kans op zwangerschap. In deze groep lijkt het logischer om IUI te ontraden<sup>8</sup> en voor IVF te kiezen. Dat een distale occlusie ongunstiger is verbaast natuurlijk niet omdat dit vaak op echte tubapathologie wijst terwijl een proximale occlusie nog wel het gevolg van artefact of tubaspasme kan zijn bij HSG of laparoscopie. In de OFO-richtlijn van de NVOG wordt dit onderscheid tussen proximale en distale tuba-occlusie niet gemaakt. Volgens de richtlijnmakers is hiervoor onvoldoende *evidence* van goede kwaliteit.\* Een mogelijk belangrijke predictor die waarschijnlijk meer aandacht in de toekomst zal krijgen, is de HPV-status van patiënte en partner. HPV-positieve vrouwen bleken zes keer minder zwanger te worden na IUI dan HPV-negatieve vrouwen<sup>9</sup>. Ook bestaat er een relatie tussen HPV en mannelijke subfertiliteit door schade aan spermatozoa.

Ten aanzien van spermaparameters en IUI-succes blijkt dat er weinig studies zijn die deze relatie hebben onderzocht. De studies naar spermaparameters zijn meestal gericht op IVF- of ICSI-behandelingen. Het belang van optimale spermaselectie heeft potentieel een groot positief effect op de zwangerschapskansen. De ons bekende semenanalyse met de geformuleerde *cut off* waarden door de WHO is vooral een diagnostische test die een onderscheid tussen fertiel en subfertiel maakt maar geen prognostische waarde heeft voor behandeluitkomsten in IVF/ICSI of IUI. De methodologie van beoordeling van spermakwaliteit blijkt in vele landen ook een groot gebrek aan uniformiteit te tonen waardoor resultaten per centrum zeer verschillend kunnen zijn. Dit bemoeilijkt research in dit veld. Uit de schaarse studies die er zijn op dit gebied weten we dat de *inseminating motile count* (VCM na opwerken) een belangrijke predictor is, met name om te voorspellen wie niet zwanger wordt met IUI. Deze *cut off* waarde ligt bij één miljoen.<sup>10</sup> Opgemerkt wordt echter dat dit per laboratorium kan verschillen en dat het altijd wijs is om voor je eigen praktijk uit te zoeken waar de 'eigen' *cut off* ligt om zo klinisch beter beslissingen te kunnen nemen. Verder zijn er studies die laten zien dat de succeskans van IUI in relatie tot het aantal geïnsemineerde motiele zaadcellen een curvi lineaire relatie (omgekeerde U-curve) zou betreffen. Dat wil zeggen dat er een optimum zou zijn voor kansen op zwangerschap bij 5-10 miljoen na opwerken<sup>11</sup>, bij hogere aantallen zaadcellen zou de kans weer afnemen. Hieruit wordt speculatief geconcludeerd dat IUI mogelijk effectiever is in de milde mannelijke subfertiliteit dan in de onbegrepen subfertiliteit. De *evidence* hiervoor is nog onvoldoende om definitieve conclusies te trekken.

De ontwikkeling en verbetering van testen die gericht zijn DNA-schade in de spermatozoa op te sporen bieden in de toekomst mogelijk meer kansen. DNA-schade (nucleaire DNA-fragmentatie) is geassocieerd met mannelijk onvruchtbaarheid. Ook is een negatieve associatie gevonden met zwangerschapscijfer na ICSI- en IVF-behandeling. De invloed van DNA-schade op uitkomsten van IUI is maar beperkt

onderzocht maar bij paren die zwanger werden na IUI bleken de *semen samples* minder DNA-fragmentatie te hebben dan bij de paren die niet zwanger werden. De reguliere zaadanalyse spoort DNA-fragmentatie niet op, wat betekent dat andere tests gebruikt moeten worden. Verschillende tests zijn beschikbaar maar zijn nog kostbaar of onvolgende gestandaardiseerd en helaas daardoor nog niet inzetbaar in de dagelijkse praktijk

### Procedure gerelateerde factoren

Met betrekking op de IUI-procedure is er geen twijfel meer over het feit dat bij paren met onbegrepen subfertiliteit ovariële stimulatie een grotere zwangerschapskans geeft dan de natuurlijke cyclus. De vraag is echter welk stimulatieprotocol het meest effectief is? De voorlopige bevindingen van de update van de *Cochrane review* betreffende dit onderwerp werden gepresenteerd. Opgemerkt dient te worden dat in deze update nog niet de volledige data van de SUPER trial en de studie van Peeraer uit 2015 waren geïnccludeerd. Een vergelijking tussen clomid en aromataseremmers liet geen verschil zien in effectiviteit. Wanneer clomid werd vergeleken met gonadotrofines werden meer zwangerschappen beschreven in de laatstgenoemde groep. Bij deze studies is het echter van groot belang bewust te zijn van het meerlingpercentage. In de studie van Diamond uit 2015<sup>12</sup> bleek het tweelingpercentage 32% en werden tien drielingen beschreven. In ons land wordt dit zeker als onacceptabel opgevat maar ook internationaal worden er nu duidelijk *cancel* criteria geformuleerd met de WHO-richtlijn (zie artikel in dit NTOG-nummer van Cohlen) om dergelijke meerlingpercentages te voorkomen.

Het voordelige effect van gonadotrofines wordt niet bevestigd in de recent gepresenteerde uitkomsten van de Nederlandse SUPER-trial, waarin gonadotrofines versus clomid op een gerandomiseerde wijze werd onderzocht. Er werd geen significant verschil waargenomen in zwangerschappen. In deze studie was het tweelingpercentage zeer laag (1-2%) zodat je zou kunnen stellen dat in deze studie of de criteria voor annuleren van de cyclus zeer strikt waren of dat men erg voorzichtig heeft gestimuleerd. Een opvallende bevinding is dat het cumulatieve zwangerschapspercentage van zowel de SUPER-trial als de eerder beschreven studie van Diamond rond de 30% ligt.

De uitdaging blijft de juiste balans te zoeken tussen stimulatie die een optimale kans op zwangerschap met zich mee brengt maar geen hoger risico geeft op meerlingen of OHSS. Het meerlingrisico is gerelateerd aan het aantal follikels  $\geq 10$  mm, leeftijd van de patiënte en hoeveel voorgaande cycli zij heeft gehad (hoogste risico bij eerste cyclus met ovariële stimulatie).<sup>13</sup>

Richtlijnen ten aanzien van preventie van meerling zwangerschappen worden uiteengezet in het artikel van Cohlen in deze NTOG-uitgave.

Ten aanzien van het aantal cycli met IUI dat verricht dient te worden is weinig *evidence*. Er worden ten minste drie cycli geadviseerd door de WHO *Infertility guideline*.

Met het oog op de verschillende technieken om het semen op te werken is er onvoldoende *evidence* om de *swim up*

boven die gradiëntmethode te prefereren. De meer geavanceerde technieken voor spermapreparatie zijn veelal getest in ICSI en IVF. Dit komt omdat de technieken een lage *recovery* hebben d.w.z. dat er maar een zeer beperkte hoeveelheid semen voor gebruik overblijft wat het voor gebruik van IUI niet aantrekkelijk maakt. Om die reden is het aannemelijk dat nieuwe technieken voor IVF en ICSI van invloed zullen zijn, maar niet voor de IUI-praktijk.

In meerdere presentaties kwam de vraag terug of meerdere malen per cyclus insemineren een voordeel biedt voor de zwangerschapskansen. *Reviews*<sup>14,15</sup> betreffende dit onderwerp laten geen voordeel hiervan zien, zodat het advies blijft: eenmalige inseminatie per cyclus.

### Cyclus gerelateerde factoren

Een aantal verschillende factoren kan tijdens de cyclus nog van invloed zijn op de zwangerschapskansen. De *timing* van IUI is van belang. Er is geen verschil in zwangerschapscijfer na IUI volgend op hCG-toediening of spontane LH-piek. Timing van de IUI na hCG-toediening wordt geadviseerd tussen 24-40 uur. Wanneer de inseminatie op basis van LH-piek wordt verricht is één dag erna evident superior aan twee dagen erna<sup>16</sup>. Endometriumdikte is in IVF altijd een belangrijk punt waarbij duidelijk een *cut off* waarde van 7 mm is gedefinieerd omdat bij dunner endometrium een associatie bestaat met gereduceerde zwangerschapskansen. In IUI blijkt uit een recente meta-analyse dat endometriumdikte in vrouwen die zwanger werden en niet zwanger waren niet verschillend was.<sup>17</sup>

### Veiligheid van IUI

Is IUI veilig ten aanzien van perinatale uitkomsten? Opnieuw geldt, zoals ook voor vele andere vragen, dat deze vraag in de literatuur veel uitgebreider is onderzocht voor IVF en ICSI dan voor IUI. Er zijn verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op deze uitkomst zoals de ovariële stimulatie, de subfertiliteit zelf, semen van partner of donor en het optreden van tweelingzwangerschappen met daaraan gerelateerde risico's.

Het blijkt dat zwangerschappen ontstaan na IUI vaker worden gecompliceerd door vroeggeboorte of laag geboortegewicht ten opzichte van natuurlijke conceptie, maar minder vaak dan na IVF of ICSI<sup>18</sup>. Het is lastig te onderzoeken of de effecten gerelateerd zijn aan de ovariële stimulatie zelf dan wel aan de subfertiliteit. Een metanalyse van Pinborg uit 2012 laat zien dat patiënten die subfertil zijn en uiteindelijk in een natuurlijke cyclus zwanger zijn geworden vaker vroeggeboorte hebben.<sup>19</sup> Wanneer alleen naar ovariële stimulatie wordt gekeken, is opvallend dat clomifencitraat een verhoogd risico op *small for gestational age* geeft ten opzichte van natuurlijke conceptie. Dit wordt niet gevonden in de stimulatie met FSH.<sup>20</sup> Een negatief anti-oestrogeen-effect van Clomid is pathofysiologisch mogelijk verklarend hiervoor.

Over de langetermijnuitkomsten is maar één studie te vinden. Er lijkt een associatie te zijn met afwijkingen zoals autisme of hyperkinetische afwijkingen of *tic disorders*. Het verbazende is dat dit niet werd gevonden in IVF-/ICSI-kinde-

ren.<sup>21</sup> De limitatie van deze studie was ook het onvermogen te corrigeren voor alle relevantie *confounders*. De duidelijkste relatie met gecompliceerde zwangerschappen is de meerling zwangerschap na IUI. Het streven moet dus zijn om het aantal meerlingen tot een minimum te beperken. Inmiddels geldt dat in de meeste landen met mildere stimulaties ook de gemelli-aantallen zijn gedaald waarmee een afname in vroeggeboorte.

### De kosten

Bij de INeS-studie werden ook de kosten in kaart gebracht zodat de kosteneffectiviteit van IUI versus IVF kon worden beoordeeld. Tjon Kon Fat<sup>22</sup> beschrijft dat de kosten per koppel voor IUI ruim € 5000 waren vergeleken met ruim € 7000 in IVF. Vergelijkbare bevindingen werden gedaan in een computergesimuleerd cohort waarbij IUI-kosteneffectiviteit was in de paren met milde mannelijke subfertiliteit. Bij VCM voor opwerken onder de drie was ICSI-kosten-effectiever. Hierbij komt nog dat patiënten, de eerste zes cycli, IUI prefereren boven IVF.<sup>23</sup>

### Samenvatting

'IUI is een bewezen effectieve behandeling', kan geconcludeerd worden na dit congres. Behandeling met IUI in combinatie met ovariële stimulatie is de eerste behandeling van keuze bij paren met onbegrepen of milde mannelijke subfertiliteit met een prognose onder 30% volgens het predictie-model van Hunault.

Uitdagingen liggen (nog steeds) op het gebied van mannelijke subfertiliteit waarbij het ontbreekt aan heldere definities van milde, matige of ernstige subfertiliteit en er gebrek is aan uniformiteit ten aanzien van beoordeling van het semen en semenpreparatie technieken. Nieuwe ontwikkelingen worden verwacht op het gebied van HPV-dragerschap in relatie tot IUI uitkomsten.

Concluderend is er altijd behoefte aan meer onderzoek. Intussen is het de taak van de dokter met de beschikbare *evidence* de patiënte voor te lichten en samen tot het beste beleid voor die specifieke patiënte te komen. Onze NVOG-richtlijnen zijn hierbij tot hulp. Ook de internationale *WHO infertility guidelines* die in de maak zijn, kunnen hierop een waardevolle aanvulling zijn.

### Referenties

1. Snick H.K., Collins J.A. & Evers J.L. *What is the most valid comparison treatment in trials of intrauterine insemination, timed or uninfluenced intercourse? A systematic review and meta-analysis of indirect evidence.* Hum Reprod 2008 ; 23: 2239-45.
2. Steures P., van der Steeg J.W., Hompes P.G. et al. *Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial.* Lancet '06;368:216-21
3. Battacharya S., Harrild K., Mollison J. et al. *Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial.* BMJ 2008; 7;337:a716.
4. Kim D., Child T. & Farquhar C. *Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics.* BMJ Open 2015; 5: e007588
5. Bendsdorp A.J., Tjon-Kon-Fat R.I., Bossuyt P.M. et al. *Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation.* BMJ 2015; 350: g7771.
6. Farquhar C.M., Liu E., Armstrong S. et al. *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial.* Lancet 2018; 391(10119):441-450.
7. Taylor K.C., Small C.M., Dominguez C.E. et al. *Alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2.* Ann Epidemiol 2011; 21(11): 864-72
8. Farhi J., Ben-Haroush A., Lande Y. & Fisch B. *Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography.* Fertil Steril 2007 ;88(2):396-400
9. Dupuydt C.E., Verstraete L., Berth M. et al. *Human Papillomavirus Positivity in Women Undergoing Intrauterine Insemination Has a Negative Effect on Pregnancy Rates.* Gynecol Obstet Invest 2016;81(1):41-6.
10. Ombelet W., Vandeput H., Van de Putte G. et al. *Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of insemination motile count and sperm morphology.* Hum Reprod 1997 Jul; 12(7): 1458-63.
11. Lemmens L., Kos S., Beijer C., et al. *Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination.* Fertil Steril 2016; 105(6):1462-8.
12. Diamond M.P., Legro R.S., et al. *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility.* N Engl J Med 2015;373(13): 1230-40.
13. Dickey R.P., Taylor S.N., Lu P.Y. et al. *Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles.* Fertil Steril 2005; 83(3): 671-83.
14. Polyzos N.P., Tzioras S., Mauri D. et al. *Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials.* Fertil Steril. 2010 Sep;94(4):1261-6.
15. Zavos A., Daponte A., Garas A. et al. *Double versus single homologous intrauterine insemination for male factor infertility: a systematic review and meta-analysis.* Asian J Androl. 2013 Jul;15(4):533-8
16. Blockeel C., Knez J., Polyzos N.P. et al. *Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after the spontaneous LH rise? A prospective RCT.* Hum Reprod 2014; 29(4): 697-703.
17. Weiss N.S., van Vliet M.N., Limpens J. et al. *Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod 2017; 32(5): 1009-1018
18. Ombelet W., Martens .G & Bruckers L. *Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium.* Facts Views Vis Obgyn 2016; 8(4): 193-204.
19. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B. et al. *Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update 2013; 19(2): 87-104.
20. Malchau S.S., Loft A., Henningsen A.K., et al. *Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation.* Fertil Steril 2014; 102(4):1110-1116.
21. Bay B., Mortensen E.L., Hvidtjorn D. et al. *Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study.* BMJ 2013; 347: f3978.
22. Tjon-Kon-Fat R.I., Bendsdorp A.J., Bossuyt P.M. et al. *Is IVF-served two different ways-more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?* Hum Reprod 2015 ;30(10): 2331-9.
23. Weert J.M. van, van den Broek J., van der Steeg J.W. et al. *Patients' preferences for intrauterine insemination or in-vitro fertilization.* Reprod Biomed Online 2007; 15(4): 422-7.

\* communicatie met H. Verhoeve, gynaecoloog, OLVG, betrokken bij opstellen OFO richtlijn NVOG



Mieke Kerkhof

## 'Ie möt mer zo denk'n: alles wa'j nou huult, hoof ie straks neet meer te pissen'

(oom van Nathalie Baartman, cabaretier en columnist)

In mijn jeugd keek ik eens naar Brandpunt. In Noord-Ierland was een jongetje vermoord. Het ventje was even oud als ik. Ik kon er niet van slapen. Midden in de nacht meldde ik mij aan de rand van mijn ouders' bed. En, zoals altijd, mocht ik naast mijn grote vader liggen. Hij woog in die tijd 100 kilo en zijn rug werd door zijn kinderen 'de Berlijnse muur' genoemd. Als je daar lag, kon je niets gebeuren.

Tijdens mijn eerste jaar geneeskunde ging ik aanvankelijk als een speer. Ik voelde me als een vis in het water en haalde mijn tentamens. Totdat er een kinkje in de kabel kwam. Het vak medische fysica moest opnieuw. Ik zie nog dat mijn moeder haar gespreide vingers over mijn wangen drapeerde om de teleurstelling te verminderen. Ze had grote handen, ik denk wel maat 8. Wat een troost.

Tijdens mijn dienst met Pinksteren ontmoette ik een 38-jarige patiënte die met spoed werd binnengebracht. Gebroken vliezen bij 17 weken. Haar man was in het buitenland. Ze huilde onafgebroken. Toen de diagnose bevestigd werd en ik aan haar uitlegde dat de prognose infaust was, had ik er moeite mee om haar alleen te laten. Ik bleef even bij haar zitten. Maar ja, wat moet je zeggen? Alle woorden slaan de plank mis.

'U hebt nog volop kans, mevrouw.'

'Uw kindje is vast beter af, als Moeder Natuur nu al beslist dat het geboren moet worden.'

'Volgend jaar loopt u weer met een dikke buik.'

De ene zin klinkt nog dommer dan de andere. Dan maar zwijgen en non-verbale expressie bedrijven.

Deze week bezocht ik mijn peettante. 's Middags werd haar man, met wie ze 51 jaar samen was, voorzien van de laatste sacramenten. Hij was stervende. Wat zeg je tegen een vrouw, die mij vanaf mijn geboorte kent, die mede verantwoordelijk is voor mijn fantastische jeugd, en die nu zelf ondersteund moet worden?

Werkelijk geen idee. We zijn maar een pannenkoekje gaan eten, wat moet je anders?

In Twente wordt alles omgedacht. Als het je razend voor de wind gaat zeg je van je huidige gelukzalige situatie: 'het kon slechter.' In tijden van verdriet is dat reuze handig. Mijn pa zegt altijd: 'Ach kind, wees eens twee week'n verder' en geloof me, met al die lange e-klanken, is dat een heel troostrijk advies.

De allermooiste oplossing is toch wel de titel van deze column.

Huilen heeft een groot voordeel. Het beperkt de diuresis. Tranen die binnen blijven worden immers toxisch. Daarom: pleng ze en laat ze plengen.



## Van beschrijving naar behandeling

# Amnionstrengen

dr. A.T.M. Verhoeven  
drs. R.W. Bakker

De zeventiende eeuw was het tijdperk van de empirisch-experimentele geneeskunde: met gedetailleerde beschrijvingen van verloskundige interventies aan de hand van bijzondere casuïstiek, de eerste aanzet tot vroedvrouwenopleiding en -regulering en de opkomst van de 'mannelijke' verloskunde, die voordien vanwege schroom alleen door vrouwen werd beoefend.

In 1685 verscheen Paul Portals *La Practique des Accouchemens*<sup>1</sup>, het resultaat van zijn ervaringen als chirurgijn-vroedmeester, onder meer in het toonaangevende Parijse Hôtel-Dieu, waar hij van 1657 tot 1663, bij uitzondering als man, mocht praktiseren en onderricht gaf aan vroedvrouwen (afb. 1 en 2).

Hij beschrijft de 'wyse om een Vrouw' soo in natuurlijke als tegens natuurlijke Baringen te hulp te komen', aangevuld met 'een goed getal (81) Aanmerkingen', die aantonen dat de verloskunde geen 'losse en reukelose onderneming' is, 'maar dat sy steunt op reden, practyk en dagelijkse ondervinding'.

In de 'Veertigste Aanmerking' beschrijft Portal voor het eerst afwijkingen ten gevolge van amnionstrengen.

### Van het verlossen van een mismaakt Kind'

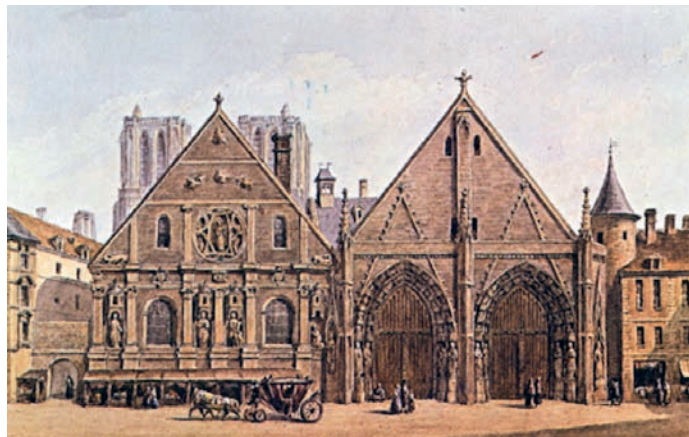
'Op Vrydag den 21 November 1671 liet een Vroed 'vrouw' my halen, om haar in een moeyelijke verlossing' by te staan; 't was in d'Eyke-straat. Daar gekomen zynd, ondersloeg ik de Lijdster; ik voelde dat de Nek van 't Kind zig aanbod; daar op smeerde ik de Vingers van myn rechter-hand, en bragt deselve sagjes binnen, ik keerde het Kind, haalde het by de Voeten, op de wyse als vooren gesegt is, en het Kind gebooren zynde, verlostte ik de Lijdster vorders van haar Nageboorte. 't Kind quam dood, en is niet gedoopt, 't was van een sonderlinge gedaante, gelijk uyt dese Figuur te sien is. Dit Kind hadd' een soort van een Munnikskap, aan het achterste gedeelte van sijn Hoofd, van vier vingeren lang, en meer rond als scherp, aan sijn eijn, als de bol van het Hoofd van een kind. De Vliesen Chorion en Amnion waren vast aan de regter zyde van het Hoofd, aan het achterste gedeelte van de slaapspier, de breedte van omtrent een half duym, en aan de Moerkoek in sijn gansche ommekring'. Aan de selfde sijde, boven en agter het oor, was ook een uytwas van been, als een kleyne hoorn, een halve duym of wat meer, lang.

Aan de andere syde, was ook een uytwas, maar wat hooger uytstaande, en tuschen beyde dese uytsteeksels, was het met een spierig vlees bekleed, sonder eenig bewijs van herssenen. De Ooren waren seer groot voor een Kind van seven maanden. De Kruyn was dik van syn hayr bedekt. Het Voorhoofd was kleyn, plat en schuyns afdalende. De Oogen waren geslooten, en vry mismaakt.

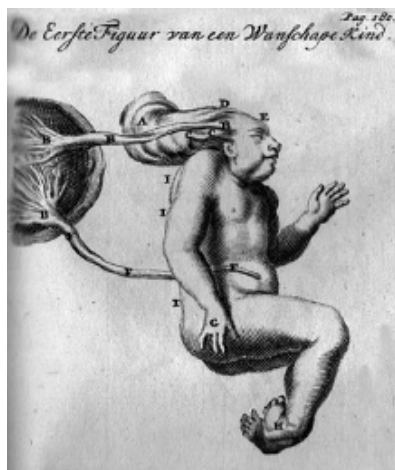
De Neus was seer plat, de bovenlip open, en gespleeten, tot aan de Neus, als een opregte hase-mond. Dese platte van de Neus, verwijderde seer van elkander, de twee afgespleete deelen van de bovenlip, 't welk het Aangesigt seer mismaakte; zynde egter de Kin van een goed fatsoen. De regter arm was van een goed beloop, sonder eenige mismaaktheid, uytgesondert, dat de Vinger naast de Pink, of de derde van de Duym af te rekenen, ontbrak. De linker Arm was verminkt, korter als d'andere. En in d'Elleboog opgekrompen, soo dat men hem niet kon uytrekken. De Streng' en Nageboorte waren natuurlijk, buyten was een aanwas van de Vliesen aan het Hoofd. Beyde Dyen waren natuurlijk, maar beyde voeten verminkt, staande de Toonen na achteren, en gansch mismaakt'.



Afb. 1. Portret Paul Portal (1630-1703) en titelpagina.



Afb. 2. Hôtel Dieu, Parijs, 17e eeuw ( Musée Carnavalet).



De eerste figuur van een wanschape kind.  
 A. Een soort van een Munniks Kap.  
 B. De Vliesen van een Nageboorte, Chorion en Amnios genaamt, daar het Kind in de Lijfmoeder met sijn water in leyd.  
 C. Een uytsteeksel als een kleyne hoorn  
 D. De hayrige huid van 't Hoofd.  
 E. 't Voorhoofd.  
 F. De Navel-streng'.  
 G. De Vinger naast de pink  
 H. De Voeten  
 I. Het Kind van achteren.



Tweede Figuur van 't selfde Kind  
 K. De Vliesen van de Nageboorte.  
 L. De Nageboorte.  
 M. De Navel-streng'  
 N. De Vinger naast de Pink  
 O. De Neus  
 P. De Hase-mond  
 Q. Het Hoofd  
 R. De Ooren  
 S. Het Kind van vooren  
 V. Den Arm die korter was

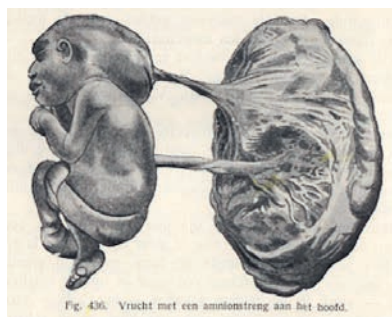
Portal beschrijft een zevenmaandskind met exencephalie aan een amnionstreng, hypoplastische linkerarm, ontbrekende rechteringvinger, klompvoeten, cheiloschisis, neus- en oogafwijkingen. In zijn tijd werden monsters symbo-

lisch geduid als een goddelijk voorteken van het 'Einde der Tijden' en als teken van een straf van God.

## Het amnionstrengsyndroom

### Definitie

Het amnionstrengsyndroom is een aangeboren afwijking door afsnoering of vergroeiing van foetale delen of navelstreng door amnionstrengen. De foetale delen met amnionstrengen zijn meestal misvormd. Die misvormingen variëren van stricturen en amputaties van (delen van) ledematen tot craniofaciale, en cerebrale afwijkingen en abdominoschisis, een buikwandspleet met uitpuilende buikorganen (afb. 3,4,5,6)

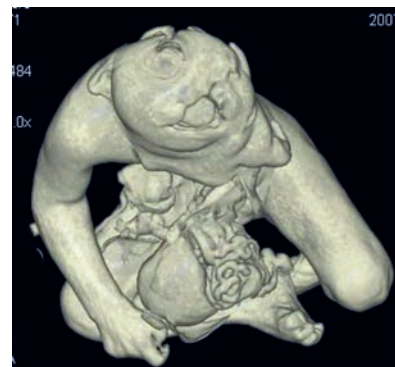


Afb. 3. Foetus met amnionstreng aan het hoofd. Uit: K.de Snoo, Leerboek der Verloskunde, 1943, fig. 436, p.658 (naar Pinard).



Afb. 4. Amnionstreng aan de dura van een anencephaal.3

Het proximale deel van het betroffen lidmaat eindigt meestal abrupt met verlittekening. Er is geen duidelijke relatie met anatomische grenzen. Zelden wordt nog een verschrompeld los deel van een extremiteit gevonden. De bij 30% van de gevallen voorkomende craniofaciale afwijkingen zijn



Afb. 5: driedimensionale CT reconstructie van een pasgeborene met het amnionstrengsyndroom: dysmorphie van het gelaat, abdominoschisis en ontbrekende linkerarm. Uit: prof. S. Louryan, Musée d'Anatomie en d'Embryologie de l'Université Libre de Bruxelles. Rev Med Brux 2013;34:184-6



Afb. 6: Placento-craniale adhesies bij amnionstrengsyndroom, met acalvaria, schizencephalie, - een kloof van de hersenmantel vanaf de pia mater tot de laterale hersenventrikel -, cheilopalatoschisis, syndactylie en aplasie van negen tenen. Deze jongen overleed 5,5 maanden na een neurochirurgische operatie 24 uur post partum aan sepsis, omdat het craniale huid defect plastisch chirurgisch onoverbrugbaar bleek. Uit: Pediatric Neurosurgery, 2014; 15:50:204-9.

onder meer: encephalocèle, ex- of anencephalie, asymmetrische microphthalmus, cheilognathopalatoschisis, ernstige neusafwijkingen en onvolledig of ontbrekend schedeldak (afb. 7,8).<sup>4</sup> Zij moeten onderscheiden worden van de 'klassieke' ontwikkelingsstoornissen zoals de phocomelieën, en palatum-pleten, die een gevolg zijn van een genetische stoornis of teratogene expressie. Een later opgetreden amniondefect kan leiden tot een volledige extra-amnionische foetale ontwikkeling, vruchtwaterverlies met schijnbaar intact amnion (afb. 9), of amnionstrengen, die de navelstreng zodanig afknellen dat een intra-uteriene vruchtdood volgt. (afb. 10) In die gevallen is het



Fig. 5. Kind met defect in de linker lichaamsheft met eventratie der ingewanden, benevens een dubbelzijdige cheilo-gnato-palatoschisis en spina bifida, defect van de linker arm en misvormingen van de rechter hand en tenen.

Afb. 7: Abdominoschisis, cheilognathopalatoschisis, defect linker arm en misvormde rechter hand en tenen. Uit: K. de Snoo, voordracht Nederlandse Gynaecologen Vereniging 30 juni 1940. Ned Tijdschr Verlosk Gyn. 1940,43:217.



Afb. 8: Exencephalie, abdominoschisis, cheilognathopalatoschisis, pes equinovarus. Uit: R.J.Oostra et al. Congenital Anomalies in the Teratological Collection of Museum Vrolijk in Amsterdam. III. Am J Med Genetics 1998; 80:46-59



Afb. 9: Extra-amniotische foetale ontwikkeling, 'amnion (Am) 40 ccm, foetus 170 ccm.' Uit: Maygrier, Bull. 1899, S.96, Taf. I



Afb. 10. Intra-uteriene vruchtdood bij 37 weken door amnionstreng. Uit: Spek-snijder, L. Bremer H.A., Een atermee overleden foetus. Ned Tijdschr Geneesk, 2011; 155: A2007

amnion histologisch normaal gestructureerd. De met foetale delen verbonden amnionstrengen zijn daarentegen zeer dichte collageen membranen met gedegeneerd epitheel.<sup>6</sup> Veelal leiden de multiple afwijkingen of navelstrengafklemming - die bij 10% voorkomt - tot een vroege intra-uteriene vruchtdood vóór de 20e week. Andere afwijkingen als pes equinovarus, schisis, hersen-, schedel- en hartafwijkingen komen bij 30% voor.<sup>5</sup>

Tabel. Epidemiologie (n = 590 van 753.342 geboorten) en perinatale kenmerken.<sup>5</sup>

Geboorteprevalentie	1: 10.600
Perinatale sterfte	12,7%
Neonatale sterfte	4,6%
Dysmaturiteit	25%
Prematuriteit	31%
Afwijkende armen/handen	49%
Afwijkende benen/voeten	18%

## Aetiologie

De oorzaken van amnionruptuur en strengvorming zijn onbekend. Tot 1800 werden ontbrekende ledematen toegeschreven aan het in de zwangerschap aanschouwen van kreupelen. Rond 1840 werd 'phlegmasie' als oorzaak verondersteld: een direct of indirect trauma bij voorbeeld door een heftige emotie, kou vatten, reumatische diathese etc. Nu betekent phlegmasie 'ontstekingen, koorts'. Bij histologisch onderzoek worden geen ontstekingen volgens de huidige betekenis van het woord gevonden. Na 1840 worden deze strengen *Simonartse banden*<sup>2</sup> genoemd, naar Pierre-Joseph Cécilien Simonart (1816/7-1847) obstetricus en anatoom aan de Vrije Universiteit te Brussel.

Montgomery beschreef deze evenwel reeds in 1832 met als verklaring ischaemie door afknelling van de circulatie met necrose als gevolg.<sup>10</sup> Daarna werd een veelvoud van aangeboren afwijkingen en monsters ten onrechte hieraan toegeschreven, hoewel er geen verband bestond met amnionstrengen. Een historisch overzicht van de talloze theorieën beschrijft Kohler.<sup>10</sup>

Als voornaamste theorieën worden genoemd<sup>4,6,10</sup>

1. **Endogenese** (Streeter, 1930); een vroegtijdig, < 45 dagen, intrinsiek defect van het embryo: in de kiemschijf een slechte histogenese met degeneratie en necrose, waardoor amnionstrengen, leidend tot ernstige afwijkingen.
2. **Exogenese** (Torpin, 1965): vroege amnionruptuur e.c.i.: door uterusdruk of afknelling door amnionstrengen ischemie en eventueel amputatie. Hierbij komt het amnion los van het chorion en trekt dit het tussenliggend weefsel los, dat dan de amnionstrengen vormt. Deze theorie vindt misschien steun in het ontstaan na amniocentese en chorionbiopsie, hoewel een causaal verband omstreeden is.
3. Een **vasculaire stoornis**: primaire hypoperfusie.

In veel gevallen is niet te herleiden of er een primaire amnionverscheuring optrad of dat die secundair was aan

een vasculair accident. In dat laatste geval zou het necrotische weefsel kunnen verkleven met het amnionvlies waarna de kindsbewegingen tot secundaire verscheuring en strengvorming leiden.

In het individuele geval zou voor exogene pleiten: het multipole en eenzijdig voorkomen van afwezige ledematen, vingers en/of tenen, gepaard gaande met proximaal daarvan bestaande afknellende strengen, en het ontbreken van skelet- of andere afwijkingen elders.

Recent werd de 'amnionimplantatie theorie' als kader overwogen, waarin hyaluronzuur uit het amnion en de foetale huidreceptor CD44 een rol spelen.<sup>9</sup>

### Diagnostiek en therapie

De diagnose kan al worden gesteld door twee-dimensionale echografie aan het eind van het eerste of begin van het tweede trimester (afb.11).<sup>4</sup>



Afb. 11: Exencephalie door amnionstreng, echografie bij 13 weken: een kleine schedel, pijn bij amnionstreng. Uit: *Fetal Diagnosis and Therapy 2007*; 22:112-5.



Afb. 12: Foetoscopisch bij 24 weken behandeld beentje. Cardinal Glennon St. Louis Fetal Care Institute U.S.A. (2008)

Toepassing van Doppler bloedstroomonderzoek, 3D- en 4D-echografie en MRI kan de diagnostiek aanvullen, waardoor de behandeling en prognose kunnen veranderen. Tijdige prenatale behandeling kan soms een afwijking voorkomen of de ernst ervan vermin-

deren. Zoals door het foetoscopisch met laser opheffen van amnionstrengen rond extremiteiten of navelstreng (afb. 12).<sup>7,8</sup>

De ernstiger afwijkingen leiden meestal tot het afbreken van de zwangerschap.<sup>4</sup>

Het syndroom is niet genetisch of erfelijk bepaald, zodat het herhalingsrisico gering is.

In het LUMC bestaat ervaring met lasertherapie bij tien patiënten met amnionstrengen. (Bron: Mondelinge mededeling 2017, F.J.C.M. Klumper)

### Literatuur

1. *La Pratique des Accouchemens soutenue d'un grand nombre d'Observations*. Parijs, 1685. Nederlandse vertaling: *De Practyk der Vroed'meesters en Vroed'vrouwen, of De wyse van een Vrouw' te helpen in haar Kinderbaren*. Bekragtigt met een groot getal Aanmerkingen. Amsterdam, 1690. Engelse vertaling: *The compleat practice of men and women midwives: or, the true manner of assisting a woman in childbearing*. Londen, 1705 en 1763.
2. Simonart, P.J.C. *Dissertation soutenue publiquement à la faculté de médecine de l'université de Bruxelles le 9 mai 1843, a 3 heures de relevée, pour obtenir le grade de docteur agrégé*. Bruxelles, 1843, imprimerie de J.Voglet, 82 pages. *Note sur les Amputations spontanées, Par M. le docteur Simonart, professeur à l' Université (libres) de Bruxelles*; in Archives de la médecine Belge; 1945; 18:12-19.
3. Potter, E.L., J.M.Craig *Pathology of the Fetus and the Infant*, 3e Ed, 1976, Lloyd-Luke, Londen.
4. Barros M., Gorgal G., Machado A.P. et al. *Revisiting Amniotic Band Sequence: a wide Spectrum of Manifestations*. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2014; 35: 52-56.
5. Koskimies E, Syvänen J, Nietosvaara Y et al *Congenital constriction band syndrome with limb defects*. *J Pediatr Orthop* 2015; 35:100-3.
6. Strauss F, Benirschke K, Driscoll S.G. *Placenta, 7er Band/ fünfter Teil Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. 1967, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
7. Husler M.R., Wilson RD, Horii Sc et al, *When is fetoscopic release of amniotic bands indicated? Review of outcome of cases treated in utero and selection criteria for fetal surgery*. *Prenatal Diagn* 2009; 29: 457-463.
8. Mathis J, Raio L, Band D. *Fetal laser therapy: applications in the management of fetal pathologies*. *Prenatal Diagn* 2015; 35:623-36.
9. Johnson DR, Optiz JM, *An Amnion Implan-*

*tation Hypothesis: A Conceptual framework for Mechanism-Based Studies of Amnion Adhesion*, *Am J Medical Genetics Part A* 164A:1092-3. Wiley Online Library 23 January 2014 DOI 10.1002/jmg.a.36403

10. Montgomery W.F. *Observations on the spontaneous amputation of the limbs of the foetus in utero, with an attempt to explain the occasional cause of its production*. *Dublin Journal of Medical and chemical Sciences*, 1832; 1,140-4, en *Further observations on spontaneous amputation of the limbs of the foetus in utero*, *ibid* 2, 49. Ref in: Kohler H.G, *Congenital transverse defects of limbs and digits ('intrauterine amputation')* *Arch Dis Child* 1962;37:263-76.

### Samenvatting

Aan de hand van de eerste beschrijving van het amnionstrengsyndroom in de 17e eeuw worden een historisch overzicht en de huidige stand van zaken besproken: met name de vroegdiagnostiek en behandelingsmogelijkheden.

### Trefwoorden

Amnionstreng, geschiedenis, prenatale diagnostiek, intra-uteriene behandeling.

### Summary

In the light of the first description in the 17th century an historical overview is given of the amniotic band syndrome. Completed by a review of present diagnostic and therapeutic possibilities.

### Keywords

amniotic band syndrome, history, fetal malformation, prenatal diagnosis, intra-uterine therapy.

### Contact

dr. A.T.M. Verhoeven,  
gynaecoloog n.p.  
atmverhoeven@debeijernet.nl

# Hypertherme intraperitoneale chemotherapie tijdens intervaldebulking verbetert overleving patiënten met FIGO-stadium-III-ovariumcarcinoom



dr. Floor  
Vernooij &  
dr. Rafli van  
de Laar

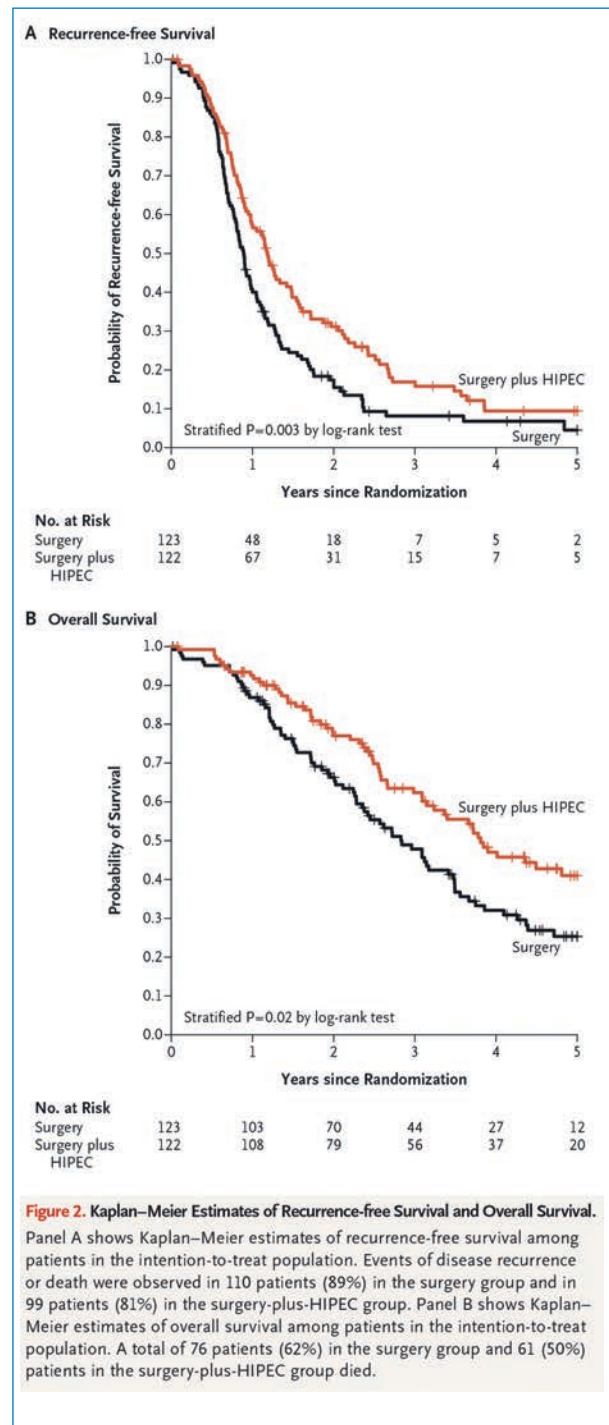
De behandeling van patiënten met FIGO-III-stadium-ovariumcarcinoom bestaat uit chirurgie in combinatie met chemotherapie. Primaire debulkingchirurgie gevolgd door zes kuren adjuvante chemotherapie is de behandeling van eerste keus. Indien de inschatting wordt gemaakt dat de tumorrest na primaire debulking > 1 cm zal zijn, wordt gestart met neo-adjuvante chemotherapie met de intentie na drie kuren een intervaldebulking te doen. De vijfjaarsoverleving van deze patiënten blijft helaas al jaren nagenoeg hetzelfde. Om die reden wordt veel onderzoek verricht naar interventies die kunnen leiden tot een duidelijke verbetering van de overleving. Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) is een behandeling waarbij de buikholte wordt gespoeld met verwarmde cytostatica. Het voordeel boven intraveneus gegeven cytostatica is de directe afgifte van de cytostatica op de plaats van de ziekte met een betere penetratie, verhoogde gevoeligheid en direct cytotoxiciteit door het verwarmen van het chemotherapeutikum.

Van Driel en collega's (NEJM) includeerden 245 patiënten met FIGO-stadium-III-ovariumcarcinoom na drie kuren neo-adjuvante chemotherapie: 123 van hen ondergingen een intervaldebulking zonder HIPEC en 122 met HIPEC (cisplatinum 100 mg/m<sup>2</sup>, 40 °C, 90 minuten). In de eerste groep was in 110 (89%) gevallen sprake van terugkeer van de ziekte, in de tweede groep in 99 (81%) gevallen (HR 0,66; 95% CI 0,5-0,87; p=0,003). Mediane recidiefrije overleving was 10,7 vs. 14,2 maanden. De mediane overleving in de groep zonder HIPEC was 33,9 maanden, in de groep met HIPEC bedroeg die 45,7 maanden (HR 0,67; 95% CI 0,48-0,94; p=0,02).

Er was geen verschil in bijwerkingen bij beide groepen. Bij alle geïncludeerde patiënten was de tumorrest na intervaldebulking < 1 cm.

Naar aanleiding van deze studie heeft de NVOG in maart jl. een standpunt ingenomen. De aanbevelingen zijn om HIPEC toe te gaan passen bij patiënten zoals in de studie van Van Driel onderzocht. Om de implementatie veilig en kosten-effectief te laten plaatsvinden is het de bedoeling de behandeling in geselecteerde centra te laten plaatsvinden en daarnaast resultaten van de HIPEC-behandeling prospectief te registreren. De ziektekostenverzekeraars moeten dit standpunt uiteraard ondersteunen om tot uitvoer te kunnen komen. Vervolgonderzoek om aan te tonen of HIPEC ook van toegevoegde waarde is na primaire debulking is in voorbereiding. RvdL

Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ,



Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer.* N Engl J Med. 2018 Jan 18;378(3):230-240.

## Modus partus en uitkomsten kind



dr. Floor Vernooij & dr. Rafli van de Laar

**'Medisch ingrijpen bij bevalling van invloed op gezondheid kind' kopt de NOS over een recent verschenen Australisch-Nederlandse studie in Birth (Peters, Birth 2018). Kinderen die middels een kunstverlossing geboren waren, blijken post-partum en in hun eerste vijf levensjaren meer gezondheidsproblemen te hebben dan kinderen die spontaan geboren waren.**

De onderzoekers concluderen dit na het analyseren van de uitkomsten van 491.590 partus in Australië. Alleen laag-risicopartus werden geïnccludeerd, d.w.z. à terme eenlingen van gezonde vrouwen, zwanger van foetus zonder bekende congenitale afwijkingen. Na vaginale kunstverlossing bleek het risico op neonataal geel zien (gecorrigeerde OR 2,75, 95% BI 2,61-2,91) en voedingsproblemen hoger (gecorrigeerde OR 1,73, 95% BI 1,59-1,89) dan na spontane vaginale baring. Verder bleken kinderen na kunstverlossing in hun eerste vijf levensjaren hogere risico's te hebben op infecties en eczeem. Kinderen geboren na sectio hadden een verhoogd risico op chronische luchtweginfecties en metabole ziektes waaronder overgewicht. Als verklaring voor deze bevinding, opperen de onderzoekers dat het gebruik van oxytocine, epidurale anesthesie en sectio's de stressniveaus van de foetus beïnvloeden. Hierdoor zouden epigenetische veranderingen kunnen optreden zoals DNA-methylering, die de programmering van de immuun respons negatief beïnvloedt. Ook zouden kinderen na een sectio een ander microbiom kunnen opbouwen, doordat zij niet of minder in contact zijn geweest met de vaginale en darm-flora van hun moeder. Kanttekening bij deze resultaten is wel dat de onderzoekers niet hebben gecorrigeerd voor de indicatie voor de kunstverlossing. De (korte-termijn) uitkomsten zijn bijvoorbeeld anders bij een kind dat geboren is na foetale nood dan na een ongecompliceerde

**Tabel 1. Uitkomsten na primaire sectio, vergeleken met spontane vaginale baring.**

Uitkomst	Gecorrigeerde <sup>1</sup> odds ratio (95% BI)
Geel zien	1.07 (1.00-1.14)
Voedingsproblemen	1.81 (1.64-1.99)
Hypothermie	1.16 (1.08-1.24)
Asthma	1.04 (0.97-1.11)
Luchtweginfecties <sup>2</sup>	1.35 (1.31-1.40)
Overige infecties	1.07 (1.03-1.12)
Gastro-intestinale problemen	1.21 (1.02-1.44)
Metabole ziektes <sup>3</sup>	2.49 (2.19-2.82)
Eczeem	1.11 (1.03-1.19)

<sup>1</sup> er werd gecorrigeerd voor maternale karakteristieken (leeftijd, land van geboorte, socio-economische status, pariteit), geboortekarakteristieken (pijnmedicatie tijdens bevalling) en karakteristieken kind (geslacht, amenorroede, geboortegewicht, dysmaturiteit, macrosomie, geboortetrauma)

<sup>2</sup> gastro-intestinale problemen zoals verkoudheid, bronchitis en pneumonie

<sup>3</sup> metabole ziektes zoals hypoglycemie, neonatale diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1 of 2, adipositas)

partus. Een andere verklaring voor de gevonden relaties zou kunnen zijn dat er bij kinderen geboren na kunstverlossing meer diagnoses worden geregistreerd door meer controles of ongerustheid bij ouders.

Alleen bij de vergelijking tussen de primaire sectio's en de spontane, vaginale partus zullen deze versturende variabelen nauwelijks een rol spelen. Hierbij zien de onderzoekers dat post-partum de risico's op voedingsproblemen en hypothermie verhoogd zijn en in de eerste levensjaren de risico's op infecties, gastro-intestinale ziektes, eczeem en metabole ziektes (tabel 1). Er wordt geen verschil gezien in astma-incidentie. In een recente meta-analyse wordt ook meer overgewicht gezien bij kinderen geboren middels (primaire of secundaire) sectio (Keag, Plos Med 2018). In tegenstelling tot Peters *et al.*, vinden Keag *et al.* meer astma en geen verschil in allergieën na sectio. Er zijn dus tegenstrijdige resultaten wat betreft auto-immuunziekten, wel lijkt het risico op obesitas na sectio hoger. Echter, in beide studies kon niet worden gecorrigeerd voor het soort voeding dat de neonaat kreeg en voor de BMI van de moeder.

Peters *et al.* roepen op een zorgvuldige afweging te maken voordat besloten wordt tot een kunstverlossing. Dat is

uiteraard een goed advies. Maar de vraag blijft of de gevonden associaties het gevolg zijn van de kunstverlossing.

Peters L.L., Thornton C., de Jonge A. et al. *The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study.* Birth. 2018 Mar 25

Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. *Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis.* PLoS Med. 2018 Jan 23;15(1):e1002494.

# De risico's van Essure

**Toen de Essure spiraal in 2002 werd geïntroduceerd, leek het de ideale manier van steriliseren: poliklinische te plaatsen zonder de risico's van anesthesie en laparoscopie. Na een jaar of tien meldden zich echter steeds meer vrouwen met klachten na plaatsing als buikpijn, hevig menstrueel bloedverlies, hoofdpijn, moeheid, allergische reacties en het ontwikkelen van auto-immuun ziektes.**

Mede door de stroom negatieve publiciteit daalden de verkoopcijfers zodanig dat Essure vorig jaar van de Europese markt werd gehaald. Maar hoe groot zijn de risico's van hysteroscopische sterilisatie nu echt? Bouillon *et al.* onderzochten dit in een Franse, landelijke, observationele studie (Bouillon, JAMA 2018). Ziekte-huisontslaggegevens werden gekoppeld aan data van de ziektekostenverzekeraars. Zo konden data van ruim

105.000 vrouwen worden geanalyseerd met een gemiddelde *follow-up* van 2,5 jaar. Van hen onderging twee derde hysteroscopische sterilisatie. Deze vrouwen hadden een hogere socio-economische status, minder allergieën, gynaecologische diagnoses en medicatie-gebruik, maar waren wel vaker obees dan de vrouwen die laparoscopisch waren gesteriliseerd. Voor deze verschillen werd grotendeels gecorrigeerd in de analyses.

Er bleken minder complicaties tijdens de procedure bij hysteroscopische sterilisatie dan bij laparoscopische sterilisatie (tabel 2). Wel was het risico op falen van de procedure en op gynaecologische re-operatie na hysteroscopische sterilisatie hoger. In totaal onderging 4,1% van de vrouwen na Essure een tweede sterilisatie-procedure en 1,2% onderging tubachirurgie (anders dan sterilisatie), mogelijk als gevolg van klachten door de Essure spiraal. Er waren daarentegen minder hysterec-

tomieën en ingrepen in verband met abnormaal vaginaal bloedverlies bij vrouwen die een Essure spiraal hadden gekregen. De onderzoekers hebben bij deze analyse gecorrigeerd voor risicofactoren voor hysterectomie, waaronder pre-existente myomen en bloedverlies.

Er was geen verschil in het aantal geregistreerde auto-immuunziekten. Er waren wel meer allergieën na hysteroscopische sterilisaties bij vrouwen die vooraf al bekend waren met allergieën, maar niet in de hele groep Essure-draagsters. De vrouwen die Essures hadden, gebruikten echter juist minder pijnstillers en benzodiazepines in de eerste jaren na plaatsing. De auteurs concluderen op basis van deze gegevens dat de medische risico's niet verhoogd zijn na hysteroscopische sterilisatie.

Bouillon K, Bertrand M, Bader G, et al. Association of Hysteroscopic vs Laparoscopic Sterilization With Procedural, Gynecological, and Medical Outcomes. JAMA. 2018 Jan 23;319(4):375-387.

**Tabel 2. Complicaties en uitkomsten tot drie jaar na sterilisatie**

	Hysteroscopische sterilisatie	Laparoscopische sterilisatie	p-waarde
Chirurgische complicatie	0,13%	0,78%	<0,001
Falen sterilisatie <sup>1</sup>	4,83%	0,69%	<0,001
Gynaecologische re-operatie	9,04%	5,81%	<0,001
- Tubachirurgie <sup>2</sup>	1,17%	0,68%	<0,001
- Hysterectomie	1,90%	2,90%	<0,001
- Ingrepen ivm abnormaal bloedverlies	0,86%	1,10%	0,02
Allergie	10,1%	10,4%	0,124
- Bij allergie in voorgeschiedenis	43,2%	40,0%	0,0014
Auto-immuunziekte <sup>3</sup>	0,99%	1,10%	0,484
Analgetica-gebruik <sup>5</sup>	42,1%	44,2%	
Antidepressiva-gebruik <sup>5</sup>	4,4%	4,9%	
Benzodiazepine-gebruik <sup>5</sup>	6,9%	7,6%	

1. falen sterilisatie waarvoor tubectomie of tweede sterilisatie procedure nodig is of zwangerschap na sterilisatie

2. salpingectomie en/ of complicatie implantaat

3. waaronder demyeliniserende ziektes zenuwstelsel, Guillain Barree syndroom, lupus erythematosus, sclerodermie, vasculitis, reuma, myositis, polymyositis, Sjogren, idiopathische thrombocytopenische purpura, inflammatoire bowel disease, coeliakie, type 1 diabetes, pancreatitis

4. p-waarde van de gecorrigeerde hazard ratio, gecorrigeerd voor leeftijd, propensity score voor socioeconomische karakteristieken, medicatiegebruik, chirurgische en gynaecologische voorgeschiedenis

5. de novo gebruik, dus bij vrouwen die deze medicatie voor de sterilisatie nog niet gebruikten

De enige erkende masteropleiding voor klinisch verloskundigen

## De *physician assistant klinisch verloskundige* in Nederland

**E. Cellissen MSc** verloskundige, Hogeschool Rotterdam, Masteropleiding Physician Assistant Klinisch verloskundige

**B. Engeltjes MPA** verloskundige Hogeschool Rotterdam, Masteropleiding Physician Assistant Klinisch verloskundige

**dr. R.P.C. Rijke** arts, Hogeschool Rotterdam, Masteropleiding Physician Assistant Klinisch verloskundige

**prof. dr. E.A.P. Steegers** gynaecoloog, afdelingshoofd Verloskunde & Gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam

**prof. dr. F. Scheele** gynaecoloog, OLVG West, Amsterdam

**Ongeveer een derde van de verloskundigen in Nederland werkt als klinisch verloskundige. Er is op dit moment geen erkend specialistenregister van deze groep verloskundigen noch is helder omschreven wat hun taken zijn in de Nederlandse ziekenhuizen en binnen Verloskundige Samenwerkings Verbanden (VSV). De enige door de overheid erkende masteropleiding voor klinisch verloskundigen leidt op tot "physician assistant klinisch verloskundige". In dit artikel wordt aan de hand van een beschrijvend onderzoek uiteengezet wat de bijdrage van deze relatief nieuwe professional is binnen de (integrale) verloskundige zorg.**

### Inleiding

Sinds 2005 worden aan de Hogeschool Rotterdam klinisch verloskundigen opgeleid tot 'Master Physician Assistant klinisch verloskundigen' (MPA-KV, MSc). Deze tweeënhalfjarige, duale HBO-masteropleiding is destijds gestart om bacheloropgeleide verloskundigen die werkzaam zijn in de kliniek tot masterniveau op te leiden zodat ze kwalitatief goede zorg kunnen leveren aan vrouwen met een medische indicatie in ziekenhuizen.<sup>1</sup>

In totaal zijn 906 (28%) verloskundigen van de 32.21<sup>1</sup> praktiserende verloskundige werkzaam in Nederlandse ziekenhuizen. Aan de masteropleiding *Physician Assistant* starten jaarlijks 24 klinisch verloskundigen, in september 2018 is een uitbreiding naar 36 opleidingsplaatsen gerealiseerd. Per september 2018 betekent dit dat er 90 verloskundigen (2,8% van het totaal aantal verloskundigen en 10,0% van

het totaal aantal klinisch verloskundigen) in opleiding zijn tot PA-klinisch verloskundige. Daarnaast zijn er tot heden in totaal 146 verloskundigen (16,1% van het aantal klinisch verloskundigen en 4,5% van het totaal) afgestudeerd en hebben daarmee de titel inclusief de bijbehorende wettelijke bevoegdheden van *Physician Assistant* verkregen.

De oorspronkelijke doelstelling van de opleiding was het toerusten van de klinisch verloskundige om haar competenties in het ziekenhuis in te kunnen zetten om aldaar het fysiologische proces van zwangerschap, baring en kraambed te begeleiden.<sup>2,3</sup> Het ministerie van VWS adviseerde in 2005 echter om een *Physician Assistant*-opleiding te starten specifiek voor klinisch verloskundigen. Door te voldoen aan de opleidingseisen kreeg de medische kant van de opleiding evenveel gewicht als het ontwikkelen van com-

petenties die nodig zijn voor *evidence based practice*. De ontwikkeling van de PA-klinisch verloskundige is erop gericht om medische kennis en vaardigheden op masterniveau te combineren en te integreren met de aanwezige kennis en vaardigheden op het gebied van de fysiologische benadering van zwangerschap en bevalling.<sup>4</sup>

Het opleiden van klinisch verloskundigen als bewaker van fysiologie in het krachtenspel tussen gynaecoloog en verloskundigen is een van de belangrijkste doelen. Na het afronden van de opleiding kan de PA-klinisch verloskundige zich ook registreren als *Physician Assistant* wat maakt dat zij niet alleen bekwaam maar ook bevoegd is om haar werk als klinisch verloskundige te mogen doen volgens de wet BIG.<sup>5</sup> Een belangrijke meerwaarde voor zowel de verloskundige zelf als ook voor de veiligheid en kwaliteit van zorg in de ziekenhuizen.



In 2014 publiceerde de Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen (KNOV) het beroepsprofiel klinisch verloskundige.<sup>6</sup> Dit beroepsprofiel werd ook door de NVOG geaccrediteerd. In dit profiel werden vier taakgebieden beschreven waarop de klinisch verloskundige werkzaam zou zijn: reproductieve zorg, organisatie van de verloskundige zorg, professionalisering van het beroep en wetenschappelijke basis van het beroep. In het beroepsprofiel van de *Physician Assistants* opgesteld door de *Nederlandse Associatie Physician Assistants* (NAPA) worden vergelijkbare taakgebieden beschreven in het algemeen medisch domein.<sup>7</sup>

In dit artikel wordt beschreven in welke mate de opleiding de oorspronkelijke doelstelling gehaald heeft. Daarnaast wordt ook gekeken in hoeverre de PA-klinisch verloskundige werkzaam is in de volle breedte van het door de KNOV en de NAPA geschreven beroepsprofielen en wat hun positie is in het geboortezorgteam in de kliniek en het *Verloskundig SamenwerkingsVerband* (VSV).

## Methode

Een beschrijvend onderzoek werd verricht, bestaande uit een documentenonderzoek en een digitale vragenlijst. Het documentenonderzoek werd in 2017 uitgevoerd. Hiervoor werden 119 verslagen van eindgesprekken in de kliniek van de afgestudeerden (n=129) geanalyseerd. Het eindgesprek is een gesprek tussen de student, de leermeester/gynaecoloog en de docent/begeleider vanuit de opleiding. Dit gesprek is onderdeel van het eindassessment van de opleiding en hierin wordt het masterniveau van de student onderbouwd door de drie betrokkenen. Dit gesprek gaf goede informatie over wat in de kliniek belangrijk gevonden werd en als ontwikkelde competenties gezien werd bij de PA-klinisch verloskundige.

De gesprekken bestonden uit twee gedeeltes. Het eerste, open gedeelte werd gestart met de vraag aan de student en leermeester/gynaecoloog: "heeft de student in de kliniek in vol-

*doende mate het masterniveau behaald, en zo ja, waar blijkt dat uit?"* Alle spontaan genoemde thema's werden genoteerd. Na dit volledig open gedeelte van het gesprek werden nog enige vragen gesteld aan de student en de leermeester. Deze waren vooral bedoeld om zicht te krijgen op welke taken de studenten tijdens de opleiding op zich genomen had en welke taken na de opleiding verwacht werden. Het eindgesprek had het karakter van een 'open interview'. Het verslag werd uitgewerkt door de coach/docent en later naar de afstuderende PA-klinisch verloskundige en leermeester-gynaecoloog gestuurd met de vraag om eventuele verbeteringen en aanvullingen. De analyse van de documenten werd gedaan door middel van achtereenvolgens 'open', 'axiale' en 'selectieve codering'.<sup>8</sup>

Om inzicht te krijgen in de taken en de uitvoering van voorbehouden handelingen van de PA-klinisch verloskundigen werd in 2016 een digitale vragenlijst uitgezet. De vragenlijst bestond uit tien *multiple choice* vragen met ruimte voor toelichting. De vragen waren gebaseerd op het beroepsprofiel van de klinisch verloskundigen en van de *Physician Assistant*.<sup>5,6</sup> De vragenlijst werd digitaal uitgezet binnen de onderzoeksgroep. Er werd eenmaal een *reminder* gestuurd. De onderzoeksgroep bestond uit 130 alumni en derdejaars studenten van de MPA-opleiding klinisch verloskundige van de Hogeschool Rotterdam.

## Resultaten

### Documentenonderzoek

Uit de analyse van het documentenonderzoek werden vier hoofdthema's onderscheiden: medische kennis en vaardigheden, inbreng in team, *evidence based practice* en overstijgend denken.

### Medisch kennis en vaardigheden

In alle verslagen van 119 gesprekken werd de ontwikkeling van de verloskundige op het medisch terrein genoemd als belangrijk item voor het behalen van het masterniveau in de kliniek. Genoemd werden hierbij de

kennis en vaardigheden, en vooral ook het vermogen om zelfstandig een differentiaaldiagnose op te stellen en een beleidsplan te maken. Het vermogen om medisch-inhoudelijk correct en volledig om te kunnen gaan met complexe pathologie kwam in de gesprekken vaak naar voren. Ook het breder medisch kunnen kijken, voorbij de obstetrie, kwam naar voren als kwaliteit en soms werd ook de integratie van fysiologie en pathologie expliciet genoemd.

### Inbreng in team

In alle 119 gesprekken werd ook spontaan door de gynaecoloog een positieve en grotere inbreng in het geboortezorgteam genoemd als blijk van het behalen van het masterniveau in de kliniek. Hierbij werd benoemd dat de verloskundige meer initiatief nam, meer inbreng had in discussies en overdrachten en een verbindende factor was geworden in multidisciplinaire settings. Regelmatig werd hierbij ook een positieve inbreng vermeld in relatie met de eerste lijn en/of in het Verloskundig SamenwerkingsVerband (VSV). Hierbij werd aangegeven door de gynaecoloog dat er een verschil gezien werd met de betreffende PA-klinisch verloskundige voor en na afronden van de opleiding. En dat dit verschil ook duidelijk zichtbaar was in vergelijking met klinisch verloskundigen die de opleiding niet hadden gevolgd.

### Evidence based practice

In ongeveer 60% van de gesprekken werd op enigerlei wijze spontaan de ontwikkeling van de klinisch verloskundige op het terrein van *evidence based practice* genoemd als blijk van het functioneren op masterniveau. Eén van de opmerkingen die hier gemaakt werden, was dat de verloskundige beter in staat is om de relativiteit van protocollen en richtlijnen te zien en deze niet meer als 'waarheid' te nemen. Ook het vermogen om snel in de wetenschappelijke literatuur informatie te vinden en deze kritisch te beschouwen, werd genoemd. Met name het integreren van de wetenschappelijke kennis in de praktijk

kwam hier naar voren. De onder-vraagde personen gaven aan dat PA-klinisch verloskundigen vaker dan niet-masteropleide klinisch verloskundigen in die kliniek kartrekker van bijvoorbeeld een protocollencommissie waren. Dit uit zich ook in de resultaten van de alumni van de opleiding. Tot dusver zijn er ongeveer 40 artikelen (mee)gepubliceerd in wetenschappelijke en vaktijdschriften en zijn een aantal alumni in een vergevorderd stadium van een promotietraject.

### Overstijgend denken

Een 'helicopterview hebben', 'overstijgend denken', 'een hoger niveau van denken', 'handelen bij meerdere complexe situaties' waren termen die in ongeveer 30% van de gesprekken spontaan naar voren kwamen als aanduiding van het functioneren op een hoger niveau in de kliniek.

Uit het meer gesloten deel van het gesprek kwam als belangrijk punt naar voren dat er een grote heterogeniteit bij klinieken wat betreft de inzet van klinisch verloskundigen. Waar in enkele ziekenhuizen verloskundigen al tientallen jaren in de kliniek werken, zowel op de verloskamers als op de polikliniek, beginnen andere ziekenhuizen met een of meer verloskundigen die alleen op de verloskamers werkzaam zijn. Zeker in de eerste vijf opleidingsgroepen zijn er grote verschillen en is er ook onzekerheid over wat er van de opleiding verwacht mag worden.

Vanaf ongeveer de zesde opleidingsgroep, startend in 2010, verandert dat in die zin dat studenten al tijdens de opleiding in de kliniek opdrachten krijgen die relatief nieuw zijn. Dit varieert van het maken en bijwerken van protocollen, het geven van onderwijs (trainingen en/of theoretisch) aan artsen, verloskundigen, verpleegkundigen. Ook het opzetten van specifieke poli's (Psychiatrie, Obstetrie en Pediatrie (POP), kwetsbare zwangeren, diabetes, et cetera) komt naar voren evenals het opzetten en implementeren van specifieke projecten. Bij dat laatste kan gedacht worden aan *Centering Pregnancy*, de poliklinische *priming*

**Tabel 1 Taken MPA-KV**

Taken	n = 63 (100%)
Reguliere werkzaamheden op de verloskamer	63 (100%)
Poliklinisch consult aan zwangeren vrouwen	53 (84%)
Visite kraamafdeling	51 (81%)
Visite zwangeren	16 (25%)

**Tabel 2 Neventaken PA-KV**

Neventaken
Scholing, voorlichting, bestuurlijke taken, coördinerende taken, projecten specialistische zorg, deelname commissie/werkgroepen, wetenschappelijk onderzoek

met de foley catheter, het invoeren van het lactaat-MBO, het ontwikkelen van een Obstetrisch *Early Warning* Systeem, het invoeren van een structureel triagesysteem, et cetera. Ook worden de studenten vaker ingezet voor bestuurlijke taken binnen het VSV, in de audits en in de kwaliteitszorg.

### Vragenlijst

De vragenlijst werd uitgezet onder 130 alumni en derdejaarsstudenten. Het responspercentage was 48% (n = 63). Alle respondenten gaven aan de reguliere werkzaamheden op een verloskamer uit te voeren. Onder de reguliere werkzaamheden wordt verstaan het begeleiden van baringen met medische indicaties, toedienen van medicatie ten behoeve van inleiding, anamnese en algemeen lichamelijk onderzoek verrichten met aanvullende diagnostiek en cardiocografisch (CTG) onderzoek verrichten, beoordelen en beleid hierop maken en uitvoeren.

Daarnaast verrichtte 84% van de respondenten spreekuur voor zwangere vrouwen. Tijdens het spreekuur worden zwangere vrouwen met medische indicatie voor consultatie gezien. Op basis van inzichten in de fysiologie en pathologie wordt aanvullend onderzoek ingezet. Visites op de kraamafdeling worden door 81% gelopen. Visites lopen bij zwangere vrouwen op de afdeling word door 25% van de respondenten gedaan (tabel 1). De neventaken die beschreven worden door de respondenten, kunnen worden opgedeeld in zeven deelgebieden (tabel 2). Elke respondent gaf aan neventaken te doen. De categorieën scholing, coördinerende taken, specialistische zorg

en deelname aan werkgroepen worden hierin het vaakst genoemd.

Per categorie lopen de taken uiteen. Bij scholing varieert dit van het geven van een voorlichtingsavond tot het onderzoeken van scholingsbehoeften en naar aanleiding daarvan een multidisciplinaire training op zetten. Bij de coördinerende taken wordt een variatie gezien van aanspreekpunt van het klinisch verloskundig team tot coördinerende taken rondom de organisatie van onderwijs (co-assistenten, AIOS en VIO's). Veel respondenten hebben een aandeel in de zorg die gegeven wordt op de specialistische poliklinieken voor kwetsbare zwangeren en diabetes of op de polikliniek voor uitwendige versie bij stuitligging. Ook bij het verlenen van spoedzorg werden zij structureel ingezet op de triage. De werkgroepen die genoemd werden, hadden met name een link met het borgen van de kwaliteit van zorg (VIM-commissie, protocollen, audit).

Met betrekking tot de borging van de eigen voorbehouden handelingen en kwaliteitsafspraken komt naar voren dat ongeveer de helft van de MPA-KV de voorbehouden taken en bevoegdheden formeel vastgelegd heeft. De manier waarop dit vastgelegd is, kent een grote diversiteit. De verschillende vormen die gebruikt worden, werden omschreven als contract, portfolio, kwaliteitspaspoort, autorisatielijst, Entrustable Professional Activities (EPA's), bekwaamheidsverklaringen en functieprofiel PA-KV. De respondenten die niets vastgelegd hadden qua taken, bevoegdheden en zelfstandigheid geven aan daar wel mee bezig te zijn.



© marcjanssen.com

Okay, wie pakt het kind aan?

Physician assistent klinische verloskundige steeds meer de spil in de verloskundige zorg

## Discussie

Door gynaecologen en PA-klinisch verloskundigen werd in het eindgesprek van de MPA opleiding een aantal categorieën aangegeven waarin het master-niveau zichtbaar wordt. Het masterniveau werd hierbij geobjectiveerd weergegeven door de Europees erkende Dublin-descriptoren voor masteronderwijs. De bijbehorende definities zijn de mate van zelfstandigheid, initiatiefnemen, toename in complexiteit van zorg. Ontwikkeling in deze elementen werd gezien op het gebied van medische kennis en vaardigheden, inbreng in het team, *evidence based practice* en overstijgend denken. De taakgebieden waarin deze onderdelen veelal gecombineerd tot uiting komen, komen naar voren uit de resultaten van de vragenlijst. Het ontwikkelde masterniveau in de genoemde categorieën, laat zien dat de PA-klinisch verloskundige in staat is om naast de medisch inhoudelijke taken ook een actieve inbreng te hebben in het geboortezorgteam in een ziekenhuis en het Verloskundig SamenwerkingsVerband. Zij leveren met name een aanvulling daar waar het gaat om verschillende activiteiten op

het gebied van kwaliteitszorg, onderwijs aan bij de geboortezorg betrokken professionals, en management.

De resultaten geven een goed inzicht in taken en ontwikkeling die de PA-klinisch verloskundigen doormaken gezien vanuit betrokken gynaecologen en klinisch verloskundigen. De bijdrage van deze beroepsgroep in de kliniek wordt hiermee inzichtelijk gemaakt.

In dit onderzoek is geen vergelijk gemaakt met de klinisch verloskundigen zonder aanvullende masteropleiding, dus uit de resultaten kan niet zonder meer geconcludeerd worden dat de ontwikkeling van de klinisch verloskundigen in het algemeen voortkomt uit de PA-opleiding. Het geeft de mening van de werkvloer, zijnde de gynaecoloog en PA-klinisch verloskundigen, aan over de ontwikkeling van de PA klinisch verloskundige. Mogelijk dat de cultuur op deze specifieke opleidings stimulerende afdelingen en de toename van het aantal klinisch verloskundigen de afgelopen jaren<sup>1</sup> ook gemaakt heeft dat deze teams steviger gepositioneerd zijn in de kliniek en klinisch verloskundigen in het algemeen een grotere bijdrage leveren aan de

verbetering van de kwaliteit van zorg. Zo wordt in de groep niet tot PA opgeleide klinisch verloskundigen ook een toename gezien in publicaties en promotietrajecten. Echter de ondervraagden geven wel aan dat er duidelijk verschil in initiatief en positionering zichtbaar is tussen klinisch verloskundigen en PA-klinisch verloskundigen.

De oorspronkelijke doelstelling van de opleiding lijkt in de praktijk behaald. Daarnaast hebben PA klinisch verloskundigen een sterke rol in de organisatie van verloskundige zorg. Deze ontwikkeling is enerzijds sterker dan verwacht en anderzijds heel wenselijk. De taakgebieden die beschreven worden in het beroepsprofiel van de klinisch verloskundige (KNOV) en van de *Physician Assistant* (NAPA) worden hiermee in de volle breedte uitgevoerd door de PA-klinisch verloskundigen. Blijkbaar is er op de werkvloer behoefte aan klinisch verloskundigen die een aandeel leveren in het proces rondom verbetering van kwaliteit van zorg. De opleiding zal zich dan ook moeten blijven richten op het ontwikkelen van deze groep verloskundigen,

om een rol te kunnen blijven spelen in kwaliteitszorg, onderwijs en organisatie van de geboortezorg.

In de zomer van 2018 worden de bevoegdheden van de *Physician Assistant* wettelijk erkend door verandering in de wet BIG<sup>9</sup>. Dit is een belangrijke stap voor het bevoegd kunnen uitvoeren van een aantal voorbehouden handelingen. Hierdoor kan de PA-klinisch verloskundige onder andere het diagnose- en behandeltraject bij nieuwe patiënten starten en ook uitsluitend-recept-medicatie (UR) voorschrijven. Deze bevoegdheden kan de PA-klinisch verloskundige naast haar reeds bestaande specifiek verloskundig voorbehouden handelingen laten bestaan. De tijdens de MPA-KV ontwikkelde kennis en vaardigheden in combinatie met de verloskundige bevoegdheden maken de *Physician Assistant* een klinisch verloskundige die bevoegd is om de werkzaamheden die zij doet uit te voeren.

### Conclusie

Op basis van dit onderzoek zijn diverse aanwijzingen gevonden dat de PA-klinisch verloskundigen binnen de integrale geboortezorg op meerdere niveaus een bijdrage leveren aan de kwaliteit van zorg. Dit betreft zowel de individuele zorg voor de patiënt, het werken binnen het klinische verloskundig team in het ziekenhuis en het werken binnen een VSV. Over het vergelijk met de overige klinisch verloskundigen kan op basis van dit onderzoek geen uitspraak gedaan worden.

### Referenties

1. Kenens, R.J., Batenburg, R. Kastelijn, A. *Cijfers uit de registratie van verloskundigen, peiling 2016*. Utrecht: Nivel.
2. Cellissen, E. *HBO masteropleiding voor klinisch verloskundigen. Een gesubsidieerde en geaccrediteerde HBO-masteropleiding aan Hogeschool Rotterdam*. Tijdschrift voor Verloskundigen 2013; 41-43.
3. Steegers, E.A.P., Pool-Tromp, C., Spittje, J.D., Heesch, van, P.N.A.C.M., Franx, A. et al. *Onderwijs verloskundigen*. Medisch Contact 2004; 59: 56-57.
4. Slooff, M.J., Pool-Tromp, C., Spittje, J.D., Heesch van, P.N.A.C.M., Franx, A., et al. *Ontwikkelingen verloskundige zorg in Nederland vragen om klinisch verloskundige*. NTOG 2004; 117: 36-38.
5. Cellissen, E., Engeltjes, B. & Rijke, R.P.C. *Klinisch verloskundige werkt zonder wettelijke dekking*. Medisch Contact 2014; 69, 2532-2533.
6. Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen. *Beroepsprofiel klinisch verloskundigen 2013*.
7. Nederlandse Associatie Physician Assistants. *Beroepsprofiel Physician Assistant 2017*.
8. Boeije, H. Analyseren in kwalitatief onderzoek. *Denken en doen*. Schiedam: Boom Lemma Uitgevers, 2014.
9. www.napa.nl/2017/11/4296/ (ontleend op 29 november 2017).

### Samenvatting

Ongeveer een derde van de verloskundigen in Nederland werkt als klinisch verloskundige. Er is op dit moment geen erkend specialistenregister van deze groep verloskundigen noch is helder omschreven wat hun taken zijn. De enige NVAO-geaccrediteerde masteropleiding voor klinisch verloskundigen leidt op tot *Physician Assistant* klinisch verloskundige. In dit artikel wordt aan de hand van een mixed methode onderzoek uiteengezet wat de bijdrage van deze relatief nieuwe professional is binnen de (integrale) verloskundige zorg. Hiervoor zijn 119 gespreksverslagen met gynaecologen en klinisch verloskundigen geanalyseerd en is een vragenlijst onderzoek gedaan onder 156 alumni van de MPA-KV opleiding. Op basis van dit onderzoek kan gesteld worden dat de PA klinisch verloskundige binnen de integrale geboortezorg op meerdere niveau's een bijdrage leveren aan de kwaliteit van zorg. Dit betreft zowel de individuele zorg aan de patiënt, het werken binnen het klinische verloskundig team in het ziekenhuis en het werken binnen een VSV.

### Trefwoorden

Klinisch verloskundige, physician assistant, obstetrie, masteropleiding, integrale geboortezorg.

### Summary

In the Netherlands approximately one third of the registered midwives are working as clinical midwives. These midwives are not legally qualified for the clinical part of their work, and good job descriptions are usually lacking. The only NVAO accredited master program for clinical midwives trains midwives to Physician Assistants. By means of a mixed method research the contribution of this new midwifery professional was investigated. 119 interview reports with gynecologists and clinical midwives, which were obtained just before graduation of the midwife, were analyzed, and a survey was conducted among 156 alumni of the master program. From the analyses we see that the Physician Assistants Clinical Midwives makes a contribution to the quality of care on multiple levels within the intergral birthcare system. This concerns the individual care of the (clinical) patient, working within the clinical obstetric team, and working within a midwifery collaborative association (VSV).

### Contactgegevens

B. Engeltjes, b.engeltjes@hr.nl

### Verklaring belangenverstrengeling

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

# Is de juridische inkadering echt beter?

**dr. Wessel Ganzevoort** gynaecoloog AMC, voorzitter NTOG-deelredactie Perinatologie

**drs. Julia Bakker** klinisch verloskundige AMC

De positie van de klinisch verloskundige binnen de Nederlandse geboortezorg is niet altijd gemakkelijk. In het helder geschreven stuk van Cellissen *et al.* beschrijven zij enkele aspecten van de opleiding tot Master Physician Assistant – Klinisch Verloskundige (MPA-KV), die tot doel heeft die positie te ondersteunen.<sup>1</sup> Deze zorgverleners (volgens het artikel meer dan 900, ongeveer evenveel als werkzame gynaecologen) zijn uitgebreid aanwezig door heel het land en dat suggereert dat er grote behoefte is aan teamleden met deze achtergrond. Waarschijnlijk is er veel variatie in de exacte toegekende rol en van verloskundigen bij verschillende ziekenhuizen. De auteurs beschrijven op welke fronten de klinisch verloskundigen bijdragen aan de zorg, met name aan het bewaken van de fysiologie van het geboorteprocés. Erkend probleem is dat de juridische positie van de klinisch verloskundige niet goed geregeld is, waardoor de klinisch verloskundige in de rechtspraak niet altijd zelfstandige verantwoordelijkheid wordt toegedicht.<sup>2</sup>

Immers, de verloskundige is primair opgeleid voor de begeleiding van zwangerschappen en bevallingen die normaal verlopen en een laag risico op complicaties hebben. In het ziekenhuis, de zogenaamde tweede lijn, is er echter een andere patiëntenpopulatie: de zwangere vrouw met complicaties of een verhoogd risico daarop. Dit vraagt aanvullende kennis en vaardigheden van de verloskundige. Met behulp van een aanvullende opleiding volgens de opleiding tot eerstelijnsverloskundige wordt een basis gelegd voor een betere juridische verankering van de positie van deze specifieke opgeleide beroepsgroep is binnen de integrale verloskundige zorg.

De auteurs beschrijven dat de opleiding tot MPA-KV leidt tot verbetering van inhoudelijke competenties van de opgeleiden, ten aanzien van medische kennis en vaardigheden, inbreng in het team, *evidence based practice* en overstijgend denken. Al deze vaardigheden zijn niet alleen zeer wenselijk, maar eigenlijk voorwaarden om het werk als klinisch verloskundige goed te kunnen doen. Hoewel ook de auteurs al de juiste kanttekeningen zetten bij de conclusies (er zijn diverse vormen van *bias* vanuit de aard van het onderzoek) is het doel gehaald van de opleiding dat de deelnemers zich beter toegerust voelen.

Of het doel gehaald is dat de juridische inkadering ook daadwerkelijk verbeterd wordt is nog de vraag. Een voorwaarde voor het instellen van een specialistenregister voor klinisch verloskundigen is dat een geaccrediteerde zelfstandige masteropleiding toegang geeft tot dit register. De bestaande opleiding Physician Assistant – Klinisch Verloskundige (MPA-KV) geeft echter niet voldoende juridische dekking voor alle werkzaamheden van de klinisch verloskundige. De voorbehouden handelingen van verloskundige aard (in tegenstelling tot de meer algemene van de physician assistant) zijn namelijk niet opgenomen in de in de bevoegdheden van de MPA-KV. Om die reden wordt een nieuwe zelfstandige masteropleiding Klinisch Verloskundige (MKV) ontwikkeld door KNOV, NVOG en Hogeschool Rotterdam.

De auteurs vermelden dat per juli 2018 de bevoegdheden van de Physician Assistant wel wettelijk erkend worden door verankering in de wet BIG. Dit is hierdoor een belangrijke kapstok voor het bevoegd kunnen uitvoeren van een aantal algemene voorbehouden handelingen, maar dus niet de verloskundige voorbehouden handelingen. De effici-

entie op de werkvloer zou natuurlijk al enorm geholpen worden als de klinisch verloskundige zelfstandig diagnose- en behandeltrajecten bij nieuwe patiënten zou mogen starten en medicatie voorschrijven. Echter, de situatie in de praktijk is dat klinisch verloskundigen ook verloskundige voorbehouden handelingen verrichten en het is gewenst dat de wettelijke situatie die praktijk ook reflecteert.

Belangrijk aandachtspunt blijft wel hoe de andere opleiding in Nederland (Utrecht) zich tot deze ontwikkelingen verhoudt én hoe de bevoegdheden geregeld gaan worden voor ervaren klinisch verloskundigen zonder additionele opleiding. Daarin zijn diverse scenario's mogelijk van gerichte nascholing tot het generiek toekennen (eventueel na individueel assessment) van bevoegdheden op basis van ervaringsjaren. Wordt ongetwijfeld vervolgd.

## Referenties

- 1 Cellissen, E., B. Engeltjes et al. *De physician assistant klinisch verloskundige in Nederland*. NTOG 2018; 131:204-208
- 2 <https://uitspraken.rechtspraak.nl/inziendocument?id=ECLI:NL:GHAMS:2014:2280&showbutton=true&keyword=23-004267-12>



OBSTETRIE



**STUDIE** SUGAR-DIP (*Oral medication strategy vs insulin for diabetes in pregnancy*)

**STUDIEGROEP** L. de Wit (ao), dr. B.B. van Rijn (pl)

**URL** [zorgevaluatienederland.nl/SUGAR-DIP](http://zorgevaluatienederland.nl/SUGAR-DIP)

**CONTACT** [sugardip@studies-obsgyn.nl](mailto:sugardip@studies-obsgyn.nl)

**STUDIEDESIGN** open-label multicenter RCT

**POPULATIE** zwangere vrouwen (16-34 wkn) met diabetes gravidarum voor wie medicamenteuze therapie noodzakelijk is.

**INTERVENTIE** orale antidiabetica (metformine en zn glibenclamide) vs insuline

**PRIMAIRE UITKOMSTMAAT** geboortegewicht >P90

**INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD** 810/105

De SUGAR-DIP-studie onderzoekt of de introductie van orale antidiabetica voor zwangerschapsdiabetes veilig en effectief is. In Nederland is insuline de meest gebruikte behandeling, terwijl in de meeste landen om ons heen orale medicatie in de vorm van Metformine (o.a. in Engeland) en Glibenclamide (o.a. in de VS) de behandeling van eerste keus is. De SUGAR-DIP studie is een open-label gerandomiseerde studie die onderzoekt of behandeling met orale antidiabetica even effectief is als behandeling met insuline. Nieuw aan de behandelstrategie van de SUGAR-DIP studie is de mogelijkheid om een combinatie van beide orale middelen in te zetten, indien metformine alleen onvoldoende effect geeft. Zo kan een volledige orale behandeling geboden worden aan patiënten. De SUGAR-DIP is binnen het NVOG Consortium één van de eerste multidisciplinaire studies waarbij de afdelingen verloskunde en interne geneeskunde/endocrinologie nauw samenwerken. De primaire uitkomst is het percentage 'large-for-gestational-age' neonaten met een geboortegewicht boven het 90e percentiel. Daarnaast wordt er gekeken naar andere perinatale uitkomsten voor moeder en kind, evenals patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit. Eind 2016 is de studie van start gegaan en er worden momenteel in bijna 20 ziekenhuizen patiënten geïncludeerd. Enthousiaste centra die willen bijdragen zijn nog van harte welkom!

OBSTETRIE



**STUDIE** STRIDER (*Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset fetal growth Restriction*)

**STUDIEGROEP** Anouk Pels (ao), dr. J.W. Ganzevoort (pl)

**URL** [zorgevaluatienederland.nl/strider](http://zorgevaluatienederland.nl/strider)

**CONTACT** [a.pels@amc.uva.nl](mailto:a.pels@amc.uva.nl)

**STUDIEDESIGN** placebogecontroleerde multicenter RCT

**POPULATIE** vrouwen met een eenling-zwangerschap (20-30 wkn) met een ernstige foetale groeirestrictie als gevolg van placenta insufficiëntie

**INTERVENTIE** sildenafil 25mg 3dd vs placebo 3dd

**PRIMAIRE UITKOMSTMAAT** perinatale gezonde overleving

**INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD** 360/200

De STRIDER-studie onderzoekt bij patiënten met een vroege, ernstige foetale groeirestrictie als gevolg van placenta insufficiëntie of Sildenafil de kans op een intacte perinatale overleving verhoogt. Het betreft een multicenter RCT uitgevoerd in 10 perinatologische centra en in het Medisch Centrum Leeuwarden. Het doel is om 360 vrouwen, tussen de 20 en 30 weken zwangerschapsduur met een ernstige foetale groeirestrictie te randomiseren tussen Sildenafil 25 mg 3dd of een placebo 3dd tot aan bevalling of tot aan 32 weken zwangerschapsduur. De studie is in december 2014 gestart en drie jaar later is ruim de helft van het beoogde aantal inclusies behaald. Binnenkort zal de interimanalyse plaatsvinden en zal ook een centrum in Bern (Zwitserland) starten met includeren. De inclusiesnelheid ligt lager dan beoogd, maar zeker het afgelopen jaar heeft de studie een goede stap vooruit gemaakt, dankzij de inspanningen van verwijzende en deelnemende centra.

OBSTETRIE

# PC study

**STUDIE** PC (*Pessary or Cerclage to prevent preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth*)

**STUDIEGROEP** L. van Kempen (ao), vanaf 11 juni Malou Lugthart (ao), prof. dr. E. Pajkrt (pl)

**URL** [zorgevaluatienederland.nl/pc-study](http://zorgevaluatienederland.nl/pc-study)

**CONTACT** [pc@studies-obsgyn.nl](mailto:pc@studies-obsgyn.nl)

**STUDIEDESIGN** multicenter non-inferiority RCT

**POPULATIE** asymptomatische zwangere vrouwen met een partus prematurus in de voorgeschiedenis (tot 34 wkn) en een indicatie voor een primaire of secundaire cerclage.

**INTERVENTIE** pessarium vs. cerclage

**PRIMAIRE UITKOMSTMAAT** vroeggeboorte <32 weken

**INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD** 400/123

De PC Study is een internationale, multicenter non-inferiority RCT die zwangere vrouwen met een indicatie voor een primaire of secundaire cerclage onderzoekt. De studie vergelijkt zowel de effectiviteit als de veiligheid van een pessarium (conservatieve ingreep) met een cerclage (chirurgische ingreep). Aan het plaatsen van een cerclage zijn risico's verbonden: met name het prematuur breken van de vliezen. Indien het pessarium even effectief blijkt te zijn als een cerclage, maar mogelijk veiliger, zou dat een verbetering van zorg betreffen. Ook ZonMw vindt het betrouwbaar beantwoorden van deze onderzoeksvraag van groot belang en ondersteunt voortzetting van de studie totdat de volledige groepsgrootte van 400 analyseerbare patiënten behaald wordt. Inmiddels zijn er 123 vrouwen geïncludeerd. De onderzoeksgroep wil hiervoor alle betrokken centra hartelijk danken. De *safety* interimanalyse is binnen handbereik en zal plaatsvinden na de volledig *follow-up* (10 weken na à terme datum) van de eerste 110 patiënten. Er is echter nog steeds ruimte voor verbetering. Daarom worden alle klinieken die nog niet meedoen opgeroepen om te participeren in dit onderzoek. De zorg wordt er potentieel echt beter van.

OBSTETRIE

# APOSTEL #8

**STUDIE** APOSTEL 8 (*Atosiban versus placebo in the treatment of late threatened preterm birth*)

**STUDIEGROEP** dr. M.A. Oudijk (pl)

**URL** <https://zorgevaluatienederland.nl/projects/1>

**CONTACT** [apostel8@amc.nl](mailto:apostel8@amc.nl)

**STUDIEDESIGN** multicenter placebogecontroleerde RCT met kosteneffectiviteitsanalyse

**POPULATIE** vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen 30-34 weken

**INTERVENTIE** tocolyse (atosiban) vs. placebo

**PRIMAIRE UITKOMSTMAAT** ernstige neonatale morbiditeit en perinatale mortaliteit

**INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD** 1514/8

De huidige richtlijn 'Dreigende vroeggeboorte' van de NVOG is duidelijk over het ontbreken van een positief effect van tocolytica op de neonatale uitkomst. Ook de WHO erkent dit punt in de in november 2015 verschenen richtlijn over vroeggeboorte en stelt dat placebogecontroleerde studies naar gebruik van tocolytica nodig zijn. Het NVOG-consortium heeft de taak op zich genomen om dit kennisiaat in onze internationale richtlijnen te onderzoeken. Sinds november 2017 is de APOSTEL-8-studie gestart in het AMC. In deze placebogecontroleerde studie, die door ZonMw wordt gesubsidieerd, wordt de effectiviteit van tocolyse onderzocht bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen de 30 en 34 weken. Op dit moment zijn er 8 patiënten geïncludeerd van de beoogde 1514. Veel centra zijn klaar om te includeren en de studiegroep is bezig om de resterende deelnemende centra te helpen zo snel mogelijk van start te gaan. Er is veel interesse in het buitenland voor de APOSTEL-8-studie. De studie zal internationaal worden uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk onder leiding van Prof. Jim Thornton en zeer waarschijnlijk ook in enkele centra in Ierland en België. De subsidie van ZonMw is gefaseerd, en hangt af van de voortgang van inclusies en deelnemende centra. Wij doen daarom een dringend beroep op uw hulp en inspanningen.

