

Werking, bijwerking en de balans

Rede uitgesproken door

Prof.dr. F.M. Helmerhorst

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de klinische epidemiologie van fertiliteit
aan de Universiteit Leiden,
op vrijdag 18 maart 2005

Inhoud

	blz
- Werking	5
• Systematische review	7
- Bijwerking	9
• Veneuze trombose en de pil	9
• IVF	11
- Balans	12
• De anticonceptiepil	12
• Hormonen voor na de menopauze	15
• IVF	17
- Samenvatting	20
- Dankwoord	21
- Referenties	23

WERKING

“Laat ons 200 of 500 mensen met koorts en pleuritis uit de ziekenhuizen, uit de kampen of van elders halen. Laten we gaan dobbelen, opdat de helft van deze arme mensen aan mij toekomt en de andere helft aan u. Ik zal degenen die aan mij toekomen, behandelen zonder aderlating en u doet datgene wat u goed vindt. We zullen zien hoeveel begrafenissen ieder van ons zal teweegbrengen.”¹

Deze woorden zijn in de 16^e eeuw opgeschreven door de Vlaming Jan Baptista van Helmont, die leefde van 1579 tot 1644. Naast zijn natuurkundige studies naar gassen, was hij geneesheer. In 1599 is hij gepromoveerd aan de universiteit van Leuven. Wat maakt dat zijn woorden nog steeds zo belangrijk zijn om ze te memoreren? Van Helmont heeft waarschijnlijk als eerste een methode beschreven waarmee we een werking van een behandeling, van een bestaand of vermeend geneesmiddel, kunnen nagaan. Voordat ik u overgiet met informatie, wil ik een indeling van deze rede maken. Het bestuderen van werking van medische therapie beslaat het eerste gedeelte van mijn oratie. Daarin zal ik uiteenzetten wat we nog altijd van Van Helmont kunnen leren, en vervolgens hoe we heden ten dage de werking van therapie in mijn vakgebied, de reproductieve geneeskunde, onderzoeken, dank zij internationale samenwerkingsverbanden met de meest moderne informatietechnieken. In het tweede gedeelte van mijn oratie zal ik spreken over hoe we de nadelen, bij- of nevenwerkingen onderzoeken van dezelfde reproductieve therapieën. Tenslotte wil ik aangeven hoe wij een balans opmaken, tussen voordelen van werking én nadelen van bijwerking, als dokter en vervolgens als wetenschapper.

Maar nu 300 jaar terug in de geschiedenis, naar Van Helmont. Ik wil met u vijf punten naar aanleiding van Van Helmont's stuk over de werking van een behandeling doornemen.

Ten eerste had Van Helmont blijkbaar twijfels over de effectiviteit van een destijds gangbare behandeling, het aderlaten. Van Helmont bleef gewoon nadenken. Hij beschouwde niet alles wat zijn leermeesters hem hebben geleerd, wat er zwart op wit staat beschreven of wat zijn collega's hem vertellen, als zijnde waar en juist. Van Helmont was kritisch over aderlaten. Overigens werd drie eeuwen later, begin 20^{ste} eeuw, het aderlaten als behandeling voor zwangerschapsvergiftiging nog steeds verordonneerd in een veel gebruikt Engelstalig standaard leerboek.²

Ten tweede liet Van Helmont het lot bepalen wie van de koortspatiënten door hemzelf zou worden behandeld en wie in de handen zou komen van zijn collega. Waarom deed hij dat en waarom passen we deze methode die we de gerandomiseerde studie noemen, steeds meer toe? Als we het toeval laten bepalen wie in een van de twee groepen komt, spelen allerlei persoonlijke voorkeuren niet mee. Wanneer het toeval bui-

tenspel wordt gezet, gaan andere factoren mee tellen die het uiteindelijke resultaat meer kunnen beïnvloeden dan wat je wilt meten. Laat ik een voorbeeld geven over hormoontoediening aan vrouwen in de menopauze ter preventie van hart- en vaatziekten. Als de groep vrouwen die je met deze hormonen wilt gaan behandelen afkomstig is van de kuststreek in Florida en je vergelijkt hen met vrouwen uit een industriestad in het midwesten van Amerika als controlegroep, dan meet je verschillen in sociaal-economische factoren die ook gerelateerd zijn met je gezondheid: verschil in rookgedrag, verschil in voedselinname, verschil in lichaamsactiviteiten, die zich kunnen uiten in overgewicht, suikerziekte en hoge bloeddruk. Zeer waarschijnlijk doorkruist dit de meting die je eigenlijk voor ogen had en meet je niet de werking van hormonen op vrouwen in de menopauze ter preventie van hartinfarct of beroerte.³

Een derde opmerkelijk feit is dat Van Helmont en zijn collega zijn overeengekomen om hun onderzoek te laten afrekenen in het aantal begrafenisjes. Dat is een voor iedereen, ook destijds, zichtbaar eindpunt van het onderzoek, hoe morbide dat ook is. Van Helmont had ook andere keuzen kunnen maken door als eindpunt kortademigheid of bewustzijnsverandering als gevolg van de koorts en de pleuritis te gebruiken. Maar dat is een hink-stapsprong. Koorts en pleuritis kunnen aanleiding geven tot kortademigheid en bewustzijnsverandering, die vervolgens de dood tot gevolg kunnen hebben, maar het is geen wet van Meden of Perzen, het kan ook nog keren. Waarom een tussenstation gebruiken als het eindpunt goed te meten valt? We hebben dat ook gezien bij de studies naar de werkzaamheid van hormoonpillen voor vrouwen in de postmenopauze. Goede en slechte vetten werden in het bloed van deze vrouwen gemeten, u kent ze nog wel van de reclames, de HDL's, de 'hoop-doet-leven-vetten' en de LDL's, de 'ellendige' vetten. De hormonen verhoogden de 'hoop-doet-leven' vetten en verlaagden de 'ellendige' vetten.⁴ Victorie, want dat zou betekenen dat de hormonen minder kans geven op een hartinfarct. Was dat maar zo. Toen de harde eindpunten als hartinfarct en beroerte of dood eraan in gerandomiseerde studies van eind jaren negentig werden gebruikt, bleken de hormonen voor de postmenopauze geen preventie ervan te geven.³ Integendeel, het eerste jaar van het gebruik van de hormonen was er juist een toename van deze ziekten. Een vermeende werking werd een ernstige bijwerking.

Een vierde belangrijke zaak is dat Van Helmont zo verstandig was een groot aantal patiënten voor zijn onderzoek te rekruteren. Hij was blijkbaar niet zo zeker van zichzelf dat het verschil tussen niets doen dan wel aderlaten erg groot zou zijn. Inderdaad, als je een klein verschil in resultaat tussen de twee behandelingen, nou ja, laten we in dit geval zeggen twee benaderingen, verwacht, zal je om een stevig antwoord op je vraag te krijgen een groot aantal personen in de studie moeten insluiten. En dat is niet altijd gemakkelijk om uit te voeren. Elke onderzoeker begint altijd optimistisch aan zo'n klus, maar op een gegeven moment zie je, dat het aantal patiënten dat niet mee wil doen gaat toenemen. Zo zal de onderzoeker die pas begint met zijn gerando-

miseerde studie niet blij zijn als in een krant of in een van de andere media een van zijn behandelingen wordt afgekraakt. Het kan ook zo zijn dat in de loop van het onderzoek de inzichten over die behandeling gaan veranderen of dat een belangrijke medewerker de onderzoeksgroep gaat verlaten. Het gevolg is dat de aantallen patiënten kleiner zijn dan verwacht. De teleurstelling is groot.

Betekent dit dat deze gegevens over de kleine aantallen patiënten niet meer gepubliceerd kunnen worden? Neen. Het is naar mijn mening de plicht van elke onderzoeker om wetenschappelijke resultaten in het publieke domein te brengen. Sterker, niet publiceren van wetenschappelijke resultaten is eigenlijk een doodzonde. Er bestaat slechts één reden waarom niet tot publicatie kan worden overgegaan, namelijk gebrek aan kwaliteit, vastgesteld door onafhankelijke beoordelaars. Het is derhalve goed dat we in de medische wereld recent hebben afgesproken om alle, ik herhaal alle, klinische studies die men wil gaan uitvoeren, aan te melden bij een centraal punt, opdat u als consument dan wel patiënt uiteindelijk kunt nagaan of die studie tot resultaten heeft geleid. Maar wat heb je dan aan al die publicaties van studies met kleine groepen patiënten? Kunnen we daar iets mee? Ja, je kan de patiëntaantallen bij elkaar optellen, op voorwaarde dat de studiekenmerken uit de verschillende studies enigszins met elkaar overeenkomen.

Systematische review

Deze methode van bij elkaar optellen van gegevens van verschillende studies passen we toe in een zogenaamde systematisch review.⁵ Waarom heet het systematisch? Je wil alle studies met positieve, maar ook met negatieve resultaten die over een bepaald onderwerp ooit uitgevoerd zijn op een systematische wijze opzoeken, de kwaliteit ervan op een systematische wijze beoordelen en je wil de gegevens op een systematische wijze bij elkaar optellen. Schrik niet, het maken en schrijven van een dergelijk review neemt ongeveer systematisch 2 jaar in beslag. Zo'n heidens karwei kan je niet alleen klaren. Daar is hulp voor nodig. Die hulp wordt geboden door een onafhankelijke, internationale organisatie de zogenaamde Cochrane Collaboration.⁶ Binnen deze Cochrane Collaboration bestrijken thans meer dan 50 groepen de gehele gezondheidszorg. Een van de 50 groepen, genaamd de 'Fertility Regulation' mag ik leiden.⁷ De redacteurs komen uit Genève, Chapel Hill in de Verenigde Staten en Londen. De schrijvers van de systematische reviews komen uit alle delen van de wereld. Zevenentwintig van onze 177 leden komen uit de zogenaamde lage-lonenlanden. Onze communicatie verloopt vrijwel alleen via het internet. Het elektronisch tijdschrift van de 50 groepen, de Cochrane Library⁸ wordt 4 keer per jaar vernieuwd en is vanzelfsprekend beschikbaar op de website van alle universitaire bibliotheken in ons land.

Na deze mooie woorden zult u willen weten wat deze zogenaamde systematische reviews gebaseerd op gerandomiseerde studies ons hebben opgeleverd. Ik wil een aantal voorbeelden met u doornemen die gaan over anticonceptie. Ja, anticonceptie maakt deel uit van mijn vakgebied, fertilititeit, dat ook wel reproductieve geneeskunde ofwel voortplantingsgeneeskunde wordt genoemd. Je kan de voortplantingsystemen

omzeilen dan wel stimuleren om opgetreden fouten in het voortplantingsproces te herstellen, waardoor bijvoorbeeld een paar tot een gewenste zwangerschap kan komen. Dezelfde voortplantingssysteem kunnen evengoed worden geremd, en dat kan dan leiden tot anticonceptie.

Nu de voorbeelden.⁹ Uit systematische reviews blijkt dat de effectiviteit van de klassieke anticonceptieve koperspiralen even hoog is als de spiraal met een hormoon erin. Het direct plaatsen van een spiraal na een bevalling of een geïnduceerde abortus blijkt een effectieve en veilige behandeling te zijn, zoals die veel wordt toegepast in landen als China, Mexico en Egypte, op voorwaarde dat de vrouwen kunnen worden gecontroleerd of het spiraal nog op zijn plaats is.

Wellicht verbaast het u om te horen dat onze groep zich ook bezig houdt met het probleem abortus. Helaas is het nog steeds zo dat in een groot deel van deze wereld abortus als belangrijkste contraceptivum wordt beschouwd. Van de 45 miljoen abortussen die jaarlijks worden uitgevoerd, vinden 19 miljoen onder onveilige omstandigheden plaats, met als gevolg dat 70.000 vrouwen per jaar daaraan overlijden.^{10,11} Het is daarom ook dat onze groep geen *Contraception* wordt genoemd maar *Fertility Regulation*. We moeten vaststellen dat onderzoek op het gebied van abortus schaars is, terwijl de vraag naar veilige abortus nog steeds groot is.

Uit een andere systematische review over postcoïtale anticonceptie, in goed Nederlands de *morning-after* of de pechpil genoemd, die thans ook in ons land zonder recept kan worden verkregen, komt naar voren dat 1 dosis levonorgestrel, een tweede generatie progestageen dat ook hier in Nederland worden gebruikt, zeer effectief is. Het middel moet wel zo snel als mogelijk na de coïtus worden gebruikt. Opmerkelijk is het uitstekende Chinese epidemiologische onderzoek op dit gebied. 37 van de 48 gerandomiseerde studies komen uit China. Gebleken is dat het veel in China gebruikte mifepristone samen met een zeer goedkoop middel misoprostol zeer effectief is om een abortus gedurende het eerste trimester van de zwangerschap te bewerkstelligen. Daarbij moet worden geneoteerd dat we geen informatie hebben of deze uitspraak ook geldt voor gebieden waar de nazorg niet erg goed georganiseerd is. Meestal wordt daar abortus op een primitieve, chirurgische wijze toegepast. Wat we ook niet weten is of de veel toegepaste chirurgische methode beter is dan de medicamenteuze die misschien ook meer kosten met zich mee kan brengen.

Tenslotte vermeld ik een voorbeeld uit een systematische review dat waarschijnlijk belangrijk is voor jonge vrouwen uit dit deel van de wereld. Alle anticonceptiepillen waarin ook oestrogenen zijn verwerkt hebben gelijke werkzaamheid tegen jeugdpuistjes. Tot voor kort werd verondersteld dat maar één soort anticonceptiepil superieur was.

Als ik zo deze en andere reviews bekijk, stel ik vast dat we redelijke uitspraken kunnen doen die voor de dokter her en der in de wereld van nut kunnen zijn. We zien ook op welke vragen we thans géén antwoord hebben, omdat er géén onderzoek naar verricht is. Bovendien is het mogelijk om een globaal idee te krijgen over de kwaliteit van de bewijsvoering in ons vakgebied. Ik kan u verzekeren dat de kwaliteit van de

onderliggende studies makkelijk kan worden verbeterd, waardoor de kwaliteit van de systematische reviews ook kan toenemen. Dat geldt niet alleen voor het gebied van de Fertility Regulation en voor het gebied van de fertiliteitstoornissen, maar ook voor andere delen van de gezondheidszorg.

Systematische reviews hebben naast voordelen, ook nadelen. Het is professor Jan Vandenbroucke geweest die terecht erop wees dat de systematische reviews vrijwel geen gegevens bevatten over bijwerkingen.¹²

BIJWERKING

*Veneuze trombose en de pil*¹³

Dit brengt mij tot het tweede deel van deze oratie, de bijwerkingen. Het afwegen van werking en bijwerking volgt straks, als we de balans van werking en bijwerking opmaken, maar nu eerst het bestuderen van bijwerkingen. Kunnen we bijwerkingen ook met gerandomiseerde studies achterhalen? Veelal niet. Zeker niet als het gaat om een onverwachte bijwerking van een medicijn of behandeling die niet veel voorkomt. Het aantal deelnemers van een gerandomiseerde studie is veelal te gering om een significant verschil tussen de twee groepen die worden bestudeerd waar te nemen. Als een bepaalde bijwerking bij 4 op de 10.000 vrouwen voorkomt, zal je het effect niet zien in een groep van 2.000 vrouwen die een korte tijd worden vervolgd. Nee, het aantonen van een weinig voorkomende bijwerking van een geneesmiddel of behandeling heeft een andere procesgang.

Het begint veelal met de beschrijving van één nog niet eerder gemelde bevinding tijdens medicijngebruik of behandeling. Zo heeft de oplettende huisarts Jordan in 1961 de bijwerking van een diepe veneuze trombose herkend bij een patiënte die een anticonceptiepil gebruikte, en vervolgens in de *Lancet* beschreven. Diepe veneuze thrombose betekent een flink opgezet, rood en pijnlijk been hetgeen veroorzaakt wordt door een stolsel in een bloedvat dat het bloed vervoert naar het hart toe. Na dat ene bericht van huisarts Jordan, volgden meerdere berichten van deze relatie tussen de diepe veneuze trombose en de anticonceptiepil. Kort daarop zijn er meerdere studies met verschillende methoden verricht en die wezen alle in dezelfde richting: er was duidelijk een verhoogde kans op veneuze trombose tijdens pilgebruik. Na het staken van de pil was het trombose-effect verdwenen. Allerlei factoren die de resultaten van de studies konden verstoren werden buitengesloten. Kortom, een ieder was, ik spreek nu over de periode tot 1994, een ieder was het er over eens dat de anticonceptiepil een verhoogde kans geeft op veneuze trombose, dat er een relatie is tussen pil en trombose en dat de relatie ook zeer waarschijnlijk oorzakelijk is. Maar, wat het mechanisme achter deze relatie is, was niet bekend tot midden jaren negentig, toen we dachten dat alleen het oestrogeen gedeelte van de pil hieraan debet was. Nu weten we ook dat het andere deel van de pil, de progestagenen dat ook doen, zeker in combinatie met de oestrogenen.

In 1996 bleek namelijk een bepaald soort anticonceptiepil, die een derdegeneratiepil wordt genoemd, 2 keer zoveel veneuze trombose op te leveren als tweedegeneratiepillen. “Ja”, zeiden critici, “er zijn te weinig studies”. Dat bleek niet zo te zijn, want er bleken een aantal studies van verschillende aard dezelfde richting aan de eerste resultaten te geven. “De studies bevatten allemaal storende invloeden”, werd ons tegengeworpen. Echter, alle invloeden die bedacht konden worden, hebben we nagegaan en ze bleken geen of nauwelijks effect te hebben. “Er is geen biologische verklaring”, was het volgende argument van de critici. Dat klopte tot voor kort. We hebben

lang moeten aanvaarden dat de anticonceptiepil trombose gaf ook zonder verklaring. Intussen zijn we wel verder gekomen, en is met name ons inzicht in stollingsfactoren die verstoord worden tijdens pilgebruik gegroeid.

Zo sleepte de wetenschappelijke discussie zich voort. Een oplossing kwam pas bij het opmaken van de balans, maar daar moet u nog even op wachten tot ik dit onderwerp straks met u bespreek.

IVF

Ik wil met u een ander voorbeeld van bijwerkingen bespreken. Sinds Steptoe en Edwards in 1978 hun eerste geslaagde poging van in vitro fertilisatie, kortweg IVF of reageerbuisbevruchting, wereldkundig maakten, bleken de successen te overheersen. Bijwerkingen werden als doemdenken weggewuifd. Zo gaat dat vaak met medische introducties, of het nu gaat om geneesmiddelen of behandelingen. Het lijkt op een van de dichtregels van Goethe: “himmelhoch jauchzend, zum Tode betrübt”: als na enige jaren de rook is opgetrokken, kunnen we de stand van zaken pas echt opmaken. Sinds 1978 zijn er vele, vrijwel allemaal kleine studies verricht om na te gaan of de IVF-kinderen geen schade zouden hebben geleden van de behandeling.

Aanvankelijk werden alleen de resultaten van IVF-kinderen gegeven zonder een controlegroep. Later werden studies gepubliceerd met een controlegroep en in de tijd werden de controlegroepen meer gedetailleerd beschreven. Zo konden factoren als leeftijd van de moeder, die een negatieve invloed op de groei van het kind hebben, beter worden bestudeerd en gecontroleerd. Vorig jaar hebben Denise Perquin, Diane Donker, destijds studente, professor Marc Keirse en ik 25 studies met bruikbare gegevens over voornamelijk IVF kinderen kunnen beschrijven waarin ook adequate gegevens van een normale controlegroep werden vermeld.¹⁴ Alle resultaten bij elkaar genomen, bleek dat IVF eenlingen een twee keer zo hoge kans hadden om te klein en te vroeg te worden geboren ten opzichte van kinderen die spontaan waren geboren. De groep van deze kinderen is weliswaar klein, maar niet te veronachtzamen. Geschat wordt dat in Nederland 40 van deze te kleine en te vroeg geboren eenlingen per jaar door deze IVF-techniek extra ter wereld komen die veel zorg nodig hebben.

De bevinding van te klein en te vroeg geboren kon niet worden verklaard door de leeftijd van de moeder, het aantal kinderen dat ze had gedragen en het roken tijdens de zwangerschap. Ook onvruchtbaarheid van de ouders bleek geen invloed erop te hebben, zoals aangetoond door Kitty Kapiteijn en Caroline de Bruijn in samenwerking met professor Floor van Leeuwen van het Nederlands Kanker Instituut en professor Curt Burger van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam.

Er zijn echter wel steeds meer aanwijzingen dat niet de IVF-procedure zelf of een andere bewerking in het laboratorium aan het effect van te kleine kinderen en te vroege geboorte bijdragen, maar de behandeling voorafgaand aan deze procedures. Ik kom daar straks op terug wanneer ik de werking en bijwerking van deze IVF-behandeling met u ga afwegen.

BALANS

Als arts, en als wetenschapper, worden we heen en weer geslingerd tussen hoop en vrees: hoop door werking en vrees door bijwerking. Toch moeten we uiteindelijk een balans opmaken, zeer praktisch voor de patiënt, maar ook om ons wetenschappelijk onderzoek te richten. Elke keer weer als een diagnose is gesteld, zal de dokter een afweging maken tussen een behandeling of geen behandeling. En indien voor behandeling wordt gekozen, zal de afweging worden gemaakt welke behandeling de meeste werking heeft en de minste bijwerking.¹⁴ Laten we duidelijk zijn, elke behandeling, elk geneesmiddel heeft bijwerkingen. Gaat er geen baat uit van een behandeling, dan is elke bijwerking, hoe gering ook, teveel. Gaat de bijwerking de werking overheersen, dan noemen we een dergelijk middel veelal een..... gif.

Op zich leveren deze uitspraken geen nieuws op. U gaat er van uit dat wij als dokters steeds weer de afweging tussen werking en bijwerking maken. Ja, dat is juist, maar niet altijd. Soms moeten we achteraf zeggen dat wij deze grondregels niet hebben toegepast. Reeds begin jaren 50 van de vorige eeuw was het duidelijk uit verschillende gerandomiseerde studies dat een oestrogeen, genaamd DES, geen effect had op het voorkómen van een spontane abortus.¹⁵ Toch hebben sommige dokters, ook hier in dit land het middel voorgeschreven tot mid-jaren zeventig. Later werden de ernstige bijwerkingen op het kind dat werd geboren duidelijk.

Laten we nu eens aan de hand van de voorbeelden die ik reeds met u heb besproken, de anticonceptiepil, de pil voor de menopauze en de IVF nagaan wat nu de balans is voor een dokter. Vervolgens bespreek ik met u wat de wetenschapper aan de uitkomst van de afweging heeft.

De anticonceptiepil

Ten eerste de anticonceptiepil en wel de afweging destijds of de derdegeneratie anticonceptiepil een aanwinst was voor de voorschrijver. Wetenschappelijk werd er hevig gedebatteerd en werd gesteld dat er wel een twee keer zo hoog risico van veneuze trombose was ten opzichte van de tweedegeratiepillen, maar dat in absolute zin die ziekte er nauwelijks toe doet: het ging van 4 op de 10.000 vrouwen naar 8 op de 10.000 vrouwen. Ja, maar u moet wel weten dat in Nederland elke dag 1 miljoen vrouwen de pil slikken. In de wereld gebruiken meer dan 100 miljoen vrouwen hormonale anticonceptiva. Dus dan begint het aardig op te tellen. Bovendien, en hier komt de balansafweging, de werkzaamheid van de tweedegeratiepillen is exact hetzelfde als die van de derdegeneratiepillen. Deze derdegeneratiepillen bleken helaas geen extra klinisch relevante werkingen te hebben. Dus beide pillen hebben dezelfde werking, de ene pil geeft meer bijwerkingen dan de ander. Dan is de beslissing toch vrij gemakkelijk te nemen? En de voorschrijvers en dat zijn voornamelijk de huisartsen in Nederland blijken deze afweging te hebben gemaakt en geïmplementeerd. En dat zou ook moeten gelden ten aanzien van het voorschrijven van anticonceptiepillen

tegen jeugdpuistjes: alle combinatiepillen doen de klacht verminderen, en de kans op trombose van de tweedegeratiepillen is duidelijk minder dan van de pil die thans zeer veel voor de klacht, jeugdpuistjes, wordt voorgeschreven.¹⁶

Sommige bijwerkingen van de anticonceptiepil zijn zelfs van voordeel zoals het minder voorkomen van eierstok- en baarmoederkanker.¹⁷ Omdat het zoveel wordt gebruikt kan je zelfs de geringste bijwerking opsporen. Wij beschouwen dan ook de anticonceptiepil met een tweedegeratie progestageen en 30 microgram oestrogeen als de gouden standaard. Wil een firma een nieuwe pil of een nieuwe toedieningsvorm van die hormonen introduceren, is het verstandig om een onafhankelijke studie te laten verrichten waarin het nieuwe middel wordt vergeleken met de gouden standaard. Dat is wat de patiënt dan wel de consument wil. Dan moeten de geneesmiddelenautoriteiten er op toe zien dat die onafhankelijkheid er is en dat het onderzoek voldoet aan de wetenschappelijke normen. Het lijkt tevens verstandig dat de geneesmiddelenautoriteiten zich gaan bedenken of de vigerende methoden om werking en bijwerkingen aan te tonen nog wel van deze tijd zijn. Nog steeds is het zo dat pilfabrikanten moeten voldoen aan criteria van enige decennia terug. De werking wordt veelal minimaal getest en veelal in te geselecteerde en te kleine populaties. En wat de bijwerkingdetectie betreft, zowel ten tijde dat het middel op de markt is¹⁸, maar ook tijdens de ontwikkelingsfase van een product is verbetering en hervorming van de methoden noodzakelijk. Er is thans bijvoorbeeld een goed gevalideerde methode om de verandering van het stollingsmechanisme door de hormonen van de anticonceptiepil te bestuderen. Deze test, ontworpen door professor Jan Rosing uit Maastricht, voorspelt goed welke pil meer of minder trombotisch is¹⁹, zo heeft de onderzoeker van onze groep, Huib van Vliet, ook laten zien.²⁰ Deze zogenaamde Rosingtest is niet vereist door de geneesmiddelenautoriteiten wanneer een nieuwe anticonceptiepil of een variant ervan op de markt wordt geïntroduceerd. Wel vereist zijn allerlei verouderde testen die ons geen inzicht geven op de kans van veneuze trombose tijdens pilgebruik. Laat de geneesmiddelenfabrikanten toch geen peperduur onderzoek doen dat zinloos is. Het is energie- en tijdsverlies.

Als je de wijze, waarop artsen de balans moeten opmaken, bekijkt als *wetenschapper*, dan brengt je dat al vlug op de gedachte dat het verstandig is om te gaan zoeken naar andere minder systemische middelen van de anticonceptiepil. Ik bedoel daarmee middelen die wat meer lokaal werken en minder invloed hebben op andere organen en systemen in het lichaam. Als zijspoor brengt dat me even op de zogenaamde mannenpil waarin een flinke dosis mannelijk en vrouwelijk hormoon moet worden toegevend om van een zestigtal miljoenen zaadcellen naar nul te gaan of naar een paar zaadcellen die zich nauwelijks kunnen bewegen.²¹ Wordt nu ijverig gezocht om de anticonceptie voor de vrouw zo gericht en lokaal mogelijk te laten plaatsvinden, gaan we bij de man juist in nog hogere mate een ongerichte en systemische toediening van hormonen geven. Lijkt mij geen goede ontwikkeling, tenzij de zogenaamde mannenpil wordt gebruikt naast andere anticonceptieve methoden in een bepaalde populatie.

Betekent onze zoektocht naar anticonceptiva met meer lokale werking, een zodanige kritiek op de huidige pil dat de anticonceptiepil maar beter niet meer kan worden voorgeschreven? Neen. Laat me heel duidelijk zijn. Het is een prima middel, werkt zeer effectief, en heeft als bijwerkingen zowel voor- als nadelen. Maar het is goed om reeds nu de ontwikkeling van nieuwe middelen te stimuleren. Het kost jaren van onderzoek en testen. De Wereldgezondheidsorganisatie, in samenwerking met de Verenigde Naties, de Europese Unie, de Amerikanen²² en farmaceutische firma's, is naarstig bezig nieuwe mogelijkheden te exploreren, uit te werken en anderen te stimuleren mede te helpen. Het is goed dat juist de Wereldgezondheidsorganisatie er voor zorgt dat niet alleen nieuwe anticonceptiva voor de hoge-inkomenslanden worden ontwikkeld, maar ook voor de lage-inkomenslanden.²³ Slimme strategieën zullen daarvoor moeten worden bedacht, gericht op bepaalde bevolkingsgroepen, zoals teenagers, in zowel hoge- als de lage inkomenslanden. Soms zal één middel niet werken, maar kunnen meerdere het juiste effect hebben zonder dat de bijwerkingen toenemen.

Hormonen voor na de menopauze

Ik wil met u nu een afweging maken van een andere hormonale toepassing namelijk die voor postmenopauzale vrouwen. Ik heb er al iets over gezegd in het begin van deze rede. Eerst de geschiedenis.

In 1963 hield de gynaecoloog Robert Wilson uit New York samen met zijn vrouw Thelma een warm pleidooi voor het welzijn van de menopauzale vrouw, ik citeer “arguing that untreated menopause robbed women of their femininity and ruined the quality of their lives”.²⁴ Vrij snel daarna in 1966 mocht het grote publiek kennis nemen van hun mening dat postmenopauze een periode was waarin het gebrek aan het hormoon, oestradiol, het leven maar miserabel maakte, en niet alleen voor de vrouw in kwestie, maar ook werden de echtgenoot van de patiënt, gezin en omgeving als slachtoffers aangewezen. Zijn advies was oestrogenen. Wilson's boek met de pakkende titel ‘Feminine Forever’ werd een *bestseller*.

Gedurende de 70-er jaren is de verkoop van hormonale suppletie therapie in de Verenigde Staten verviervoudigd. Nederland was aanvankelijk terughoudend. Het gebruik van deze hormoontherapie in Nederland zien we echter eind jaren tachtig toenemen. Voor de periode 1994-2001 is het aantal afgeleverde standaard dagdoseringen hormoontherapie in de menopauze vrij aanzienlijk gestegen, namelijk van ruim 66 miljoen in 1994 tot ruim 84 miljoen in 2001. Uit medicatiegegevens in Noord-Nederland blijkt dat in 2002 meer dan de helft van de gebruiksters, de hormonen langer dan een jaar tot zich hadden genomen.^{25,26} Hieruit kan je opmaken dat er kennelijk behoefte aan deze behandeling is. Waarom wordt deze hormoontherapie voorgeschreven en wat zijn de bijwerkingen.

Behandeling met oestrogenen werkt tegen opvliegers. Uit een systematische review blijkt dat de afname van de frequentie van opvliegers bij gebruik van hormoonsuppletie 77% bedroeg.²⁷ Ronduit opmerkelijk was echter het hoge responspercentage op een placebo, een fopmiddel, namelijk 51%. De effectiviteit is derhalve beperkt, gelet op het grote placebo-effect. Speroff stelt in zijn standaardwerk dan ook: “Unfortunately, the hot flush is a relatively common psychosomatic symptom, and women often are unnecessarily treated with estrogen.”²⁸ Niet geheel verwonderlijk is dat in een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek is aangetoond dat een middel tegen depressie de frequentie van opvliegers doet afnemen met ongeveer 50%.²⁹ En wat weten we van opvliegers? Bij het zoeken naar meer diepgaande, en fundamentele kennis over opvliegers kwam ik nogal weinig substantieels tegen in de literatuur. In 1990 en later nog een keer in 1994 klaagde Kronenberg^{30,31} over het gebrek aan adequate, wetenschappelijke informatie over opvliegers. Ik heb de indruk dat deze vaststelling van Kronenberg nog steeds geldig is.

Eerder in deze rede vertelde ik al dat deze hormoonbehandeling aandoeningen als hartinfarct en beroerte niet voorkwám, maar juist liet toenemen. En als je dan een hartinfarct of een beroerte hebt gehad, was de herhalingskans tijdens het gebruik van deze hormonen niet verlaagd. Hoe staat het dan met de preventie van botfracturen?

De preventieve werking van deze hormoonbehandeling is afwezig behoudens in geval van heupfracturen, maar vele vragen zijn niet beantwoord, zoals 'Wie heeft er voordeel van en wie niet', 'Wanneer beginnen met therapie en wanneer stoppen', 'Welk preparaat'.³

Ik kom thans tot de voorzichtige conclusie dat er helaas niet veel overblijft van de werking van deze hormonen voor vrouwen in de fysiologische postmenopauze.³² Ernstige bijwerkingen zijn er wel. Hartinfarct en beroerte heb ik reeds genoemd. Borstkanker komt meer voor tijdens deze behandeling, terwijl de kans in dit deel van de wereld al vrij hoog is: 1 op de 10 vrouwen hier in Nederland.²⁶ Het advies ten aanzien van hormoontherapie in de postmenopauze is derhalve: hormoontherapie in zo laag mogelijke dosering, alleen bij ernstige menopauzale klachten en dan zo kort mogelijk en dan heb ik het over enige maanden. Mijn advies aan de *wetenschapper* is om meer onderzoek te doen naar opvliegers. Het onderzoek naar de werking van oestrogenen die selectief op een bepaald orgaan werken lijkt zinvol, maar het zal nog zeer veel tijd vergen voordat die middelen goed getest beschikbaar zijn voor de patiënt.

Gelet op de grote belangen die op dit terrein spelen is het noemenswaardig dat de zoon van de overleden Robert Wilson, die het boek '*Feminine Forever*' in 1966 schreef, recentelijk moest bekennen dat zijn vader destijds door de producent van deze hormonen financieel was ondersteund voor het schrijven van zijn boek.³³

IVF

Tenslotte wil ik als dokter met u een laatste afweging maken over de reeds besproken bijwerking van IVF, namelijk vroeggeboorte en het lage geboortegewicht bij een klein deel van de kinderen en dat deze bijwerking niet zozeer met de techniek IVF te maken heeft, maar waarschijnlijk meer met een speciaal type stimulatie van de eierstokken, die vooraf gaat aan de IVF-procedure. Daarna zal ik met u bespreken wat wij tot op heden voor onderzoek hebben verricht op basis van dit gegeven.

Vroeggeboorte en laag geboortegewicht en zeker daar waar het gaat om geboorte voor de 32^{ste} zwangerschapsweek of een geboortegewicht van onder de 1500 gr gaan gepaard met hoge sterfte en ziektekans direct na de geboorte. Maar ook op volwassen leeftijd kan deze groeivertraging in de baarmoeder volgens de hypothese van Barker leiden tot hart- en vaatziekten en diabetes.³⁴⁻⁴⁰ We mogen het probleem niet bagatelliseren.

Een belangrijke vraag derhalve is of het stimuleren van de eierstokken voorafgaand aan de IVF procedure wel zinvol is? Ik meen van wel. Is de kans op een doorgaande zwangerschap na een IVF-behandeling met stimulatie van de eierstokken om en nabij de 25%, dezelfde behandeling zonder stimulatie geeft een kans van 6 á 7 %.⁴¹ Dat is een groot verschil en de meest plausibele verklaring ervoor is dat na stimulatie de beste eicel kan worden gekozen om te worden bevrucht met de snelste zaadcellen en na de bevruchting kan het beste embryo worden gekozen voor innesteling. Selectie dus. Mijn conclusie is thans dat stimulatie van de eierstokken een voordeel oplevert.

Kunnen de behandelaars een bijdrage leveren aan het verminderen van de kans op kleine kinderen en vroeggeboorte? Ja, door de kans op meerlingen te verminderen.⁴² De extra bijdrage van stimuleren van de eierstokken aan het lage geboortegewicht en vroeggeboorte valt volstrekt in het niet bij de bijdrage van de meerlingen. Zestig procent van de tweelingen worden na de geboorte opgenomen op de neonatologische intensive care. Bij IVF is het vrij eenvoudig door slechts 1 embryo in de baarmoeder te plaatsen. Natuurlijk kan dit ene embryo zich nog delen, maar een 1 embryo beleid is effectief in het voorkómen van meerlingen. Het daarvoor iets verminderde succespercentage kan weer worden opgevangen door efficiënt gebruik te maken van de in de vrieskist bewaarde embryo's, zo hebben onze biologen dr Nico Naaktgeboren en Lucette van der Westeralen aangetoond.⁴¹

Maar waarom worden toch nog zoveel meerlingen tot stand gebracht met name wanneer er géén IVF wordt toegepast? Dat zien we voornamelijk bij behandelingen waarbij de eierstokken worden gestimuleerd omdat de eierstokken dat zelf niet kunnen ofwel omdat deze behandeling vooraf gaat aan bijvoorbeeld intra-uteriene inseminatie.⁴³ Ondanks veel ervaring en kennis in een kliniek zien we nog steeds meerlingen ontstaan hetgeen we moeten beschouwen als een ernstige complicatie van de behandeling. Het stimuleren van de eierstokken lijkt een makkelijke behandeling, maar is het geenszins en kan zelfs tot ernstige complicaties leiden. Het zou goed zijn als deze behandelingen door gespecialiseerde gynaecologen in centra worden uitgevoerd waar kennis en kunde van deze behandelingen gedurende 7 dagen per week

aanwezig zijn. Je kan dit soort behandelingen niet even tussen neus en lippen door uitvoeren.

Kunnen de aanstaande ouders ook bijdragen tot het verminderen van de kans op een klein kind? Ja. Algemeen bekend is dat roken en alcoholgebruik er hierbij toe doen.^{44,45} Minder bekend is de factor overgewicht, onze zelfgemaakte epidemie. Overgewicht van de moeder kan op verschillende wijzen leiden tot kleine kinderen.⁴⁶ Afvallen is dus het advies.⁴⁷ Bovendien is na het afvallen de kans op een spontane abortus verlaagd.⁴⁸

Wat heeft de *wetenschapper* aan de bevinding dat het stimuleren van de eierstokken kan leiden tot een laag geboortegewicht? De wetenschapper heeft dan weer een extra handvat om dit soort problemen te onderzoeken. Theoretisch gezien, kan er een negatief effect van de stimulatie van de eierstokken zijn op de eicel, op de bevruchting, op bevruchte eicel ook wel embryo genoemd of op het baarmoederslijmvlies, voor of tijdens de innesteling van het embryo.

Dr. Rosana Sibug, dr. Jurrien de Koning en professor Ron de Kloet en ik hebben aanwijzingen bij muizen dat tijdens een bepaald soort stimulatie van de eierstokken het innestelingsproces van het embryo wordt vertraagd. Verder zien we dat de plaats van de innesteling in het baarmoederslijmvlies duidelijk kleiner is ten opzichte van een controle en dat een belangrijke groeifactor die stimuleert tot nieuwe moederlijke bloedvaten, VEGF genaamd, verminderd tot expressie komt.^{49,50} Uit het onderzoek dat we samen met de groep van dr. Fritson Galis van het Biologisch Instituut te Leiden bij muizen hebben uitgevoerd blijkt dat een bepaalde stimulatiemethode van de eierstokken bij de moeder een negatief effect had op de embryogenese.⁵¹

Ook op humaan niveau hebben de onderzoekers Kitty Kapiteijn, Margreet Plaisier samen met professor Victor van Hinsbergh van de Vrije Universiteit te Amsterdam en dr. Pieter Koolwijk van TNO en ik nagegaan hoe nieuwe moederlijke bloedvaten worden aangemaakt.^{52,53} De nieuwe bloedvaten van moeder moeten een onderdeel gaan vormen met de foetale bloedvaten in de placenta. De nieuwvatvorming bestuderen wij in het laboratorium waarbij we niet alleen de normale ontwikkeling bestuderen, maar ook de abnormale innesteling die misschien kan leiden tot te kleine kinderen of tot vroeggeboorte of zelfs tot een spontane abortus.

Een mislukte innesteling, zoals een spontane abortus, bestuderen we ook op een andere wijze. Frédérique van Dunné heeft in samenwerking met professor Rudi Westendorp, dr. Ton de Craen en professor Tom Huizinga laten zien dat een genetisch immuunsysteem gerelateerd is met herhaalde miskramen: als het afweersysteem tegen ontstekingen sterk is, is de kans op een doorgaande zwangerschap verminderd.⁵⁴ Als het afweersysteem minder krachtig is, en ontstekingen meer kunnen floreren, zoals het innestelingsproces, is de kans op een doorgaande zwangerschap verhoogd. Zo ziet u dat ontstekingsprocessen soms van voordeel kunnen zijn, sterker nog, ze zijn essentieel voor ons voortbestaan.

Tenslotte kan ik u zeggen dat wij niet alleen maar onderzoek in het laboratorium en bij muizen doen. Marjolein Knoester onderzoekt de mentale, neurologische en

lichamelijke ontwikkeling van 7 jarige kinderen die zijn geboren na een bijzondere vorm van IVF, waarbij 1 zaadcel in een eicel wordt geïnjecteerd: de zogenaamde ICSI-methode. Dat is ons gezamenlijk project met dr Sylvia Veen en professor Frans Walther van de afdeling Neonatologie in samenwerking met de afdeling Verloskunde en Klinische Epidemiologie.

SAMENVATTING

Ik kom tot de samenvatting. We hebben met de Vlaming Van Helmont gezien dat de gerandomiseerde studie een belangrijk gereedschap bij het bestuderen van werking van medische therapie is. Heden ten dage kunnen wij met meer zekerheid de werking van een therapie onderzoeken door middel van de systematische review. Ik heb u enkele voorbeelden gegeven op het gebied van de anticonceptie en de fertiliteit, beide onderdelen van de reproductieve geneeskunde. Vervolgens heb ik met u de nadelen, bij- of nevenwerkingen van dezelfde reproductieve therapieën besproken en hoe men deze veelal weinig voorkomende bijwerkingen het beste op het spoor kan komen. Tenslotte heb ik aangegeven hoe wij een balans kunnen opmaken, tussen voordelen van werking én nadelen van bijwerking. De dokter zal altijd de afweging maken of het advies of de behandeling, medicamenteus of niet, meer goed dan kwaad doet. De wetenschapper maakt dankbaar gebruik van de informatie afkomstig uit klinische studies om de bakens te verzetten dan wel het doel scherper in het oog te hebben. En we hebben gezien dat we zelfs van bijwerkingen kunnen leren.

Ik kom nog even terug op het citaat van Van Helmont waar ik deze rede mee begon. De goede opletter onder u heeft opgemerkt dat ik slechts 4 van de 5 beoogde punten naar aanleiding van Van Helmonts uitspraken heb verteld. Het vijfde is een typisch trekje van waarschijnlijk deze regio, maar is misschien ook wel diep menselijk. Jan Baptista van Helmont was zo zeker van zijn gelijk, namelijk dat aderlaten een zinloze en gevaarlijke handeling zou zijn, dat hij 300 florijnen inzette. Of de aderlater de weddenschap is aangegaan, vertelt het verhaal niet.

DANKWOORD

Aan het einde van mijn inaugurele rede, kom ik tot enige woorden van dankzegging. Ik dank oprecht het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het besluit mij te benoemen als hoogleraar aan deze illustere universiteit. Mijn dank gaat uit naar allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen. Ik kan slechts enige personen bij naam en toenaam noemen, hoewel ik vele leermeesters heb gehad en met vele mensen mag samenwerken.

Hoewel de studie Geneeskunde een wetenschappelijke is, begon mijn wetenschappelijke opleiding eerst met mijn promotie-onderzoek. Ik wil graag mijn hooggeschatte promotor, professor Paul Engelfriet, hier aanwezig, danken voor het feit dat hij mij de beginselen van de wetenschap heeft bijgebracht. Niet alleen is hij een *gentleman* in het dagelijkse leven, maar ook was hij dat op wetenschappelijk gebied.

Professor Marc Keirse, gynaecoloog, heeft mij de eerste pasjes op het gladde ijs van de epidemiologie laten zetten. Hij leerde mij de gerandomiseerde studieopzet, hij leerde mij de praktische problemen van randomisatie, hij leerde mij de ontleedkunde van een wetenschappelijk artikel, hij leerde mij wat een systematisch review is. En ik ben van mening dat hij niet alleen het verloskundige deel van ons vakgebied wetenschappelijker heeft gemaakt. Marc, het is een eer in jouw toga mijn inaugurale rede te mogen houden.

De kring van mijn leermeesters heeft een hoog Vlaams gehalte heeft u gemerkt. Naast Van Helmont en professor Keirse, noem ik professor Jan Vandenbroucke. Hij en professor Frits Rosendaal -de laatstgenoemde is overigens van boven de rivieren-dank ik speciaal, niet alleen omdat zij mij veel epidemiologische grondbeginselen hebben bijgebracht, maar ook vanwege hun bijzondere vriendschap, hun eruditie en continue steun, ook tijdens zeer moeilijke tijden. Als drie musketiers hebben wij hachelijke en soms adembenemende avonturen meegemaakt. In dat soort situaties heb je elkaar hard nodig. Het was overigens niet altijd kommer en kwel: er is ook veel gelachen. Ik voel me zeer vereerd dat ik als gynaecoloog deel mag uitmaken van hun internationaal en nationaal zeer hoog gewaardeerde afdeling Klinische Epidemiologie. Het is bovendien een groot plezier!

Ik dank het bestuur van Divisie 2 dat zij mij hebben toegelaten tot hun gelederen. Ik heb de eer dat ik met een aantal eminente wetenschappers en klinici van deze divisie mag samenwerken. Het is een groot genoegen.

Ik dank mijn collegae en alle medewerkers van de afdelingen Verloskunde en Gynaecologie voor hun steun en samenwerking, sinds ik in 1981 mijn eerste stappen zette in de toenmalige Vrouwenkliniek. Het is in deze sfeer dat ik ben opgeleid en gevormd tot wat ik ben. Met name dank ik alle medewerkers van de sectie Voortplanting voor hun enorme inzet, verantwoordelijkheid en 'commitment' ten opzichte van de patiënt.

Ik dank ten zeerste de jonge wetenschappers die thans senior zijn geworden en die mij geholpen hebben in mijn zoektocht naar kennis: dr Kitty Bloemenkamp, prof Guid Oei en dr Robin van der Weiden en ook de jonge onderzoekers Frédérique van Dunné, Kitty Kapiteijn, Marjolein Knoester, Denise Perquin, Margreet Plaisier, Huib van Vliet en Lucette van der Westerlaken.

Ik dank het redactie bureau van de Fertility Regulation group van de Cochrane Collaboration dat thans bestaat uit twee mensen. Het zijn..... mijn vrouw en onze zoon. Anja is de spin in het net van de organisatie. Met haar fluwelen, maar doortastende en nauwgezette aanpak heeft zij de afgelopen 7 jaar alle auteurs, beoordelaars en redacteurs afkomstig van elke hoek van de wereld gestimuleerd hun activiteiten in bruikbare eindproducten om te zetten. Bovendien heeft zij de contacten onderhouden met de Cochrane Collaboration, maar ook met de andere medewerkers van onze groep als de *trial search coordinators* als Ann Lusher van Oxford, Carol Manion uit de Verenigde Staten, onze *copy editor* en *assistant coordinating editor*. Ik dank ook onze zoon Chris die op kosteloze basis onze computers aan de praat hield en houdt. I thank our editors Regina Kulier and Metin Gülmezoglu from Geneva and the World Health Organization, David Grimes from Family Health International in North Carolina as well as Toni Belfield and Paul O'Brien from the UK for their continuing and stimulating support. I thank all the authors and collaborators from every part of this globe for their contributions. Ik dank Marcel Lens en anderen van de Walaeus-bibliotheek.

Ik dank de onafhankelijke sponsors van de Fertility Regulation groep die ons, sinds ons bestaan financieel hebben gesteund, Zorg Onderzoek Nederland en het ministerie van Ontwikkelingssamenwerking. Ik dank de Wereldgezondheids-organisatie voor hun continue steun en ik ben zeer verheugd dat het hoofd van Reproductieve Gezondheid en Onderzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie, de Vlaming dr Paul van Look, die in onze kliniek is opgeleid tot gynaecoloog, hier in ons midden is.

Ik dank allen die recent hebben bijgedragen aan het voortbestaan van het onafhankelijke wetenschappelijke tijdschrift over rationele farmacotherapie, het Geneesmiddelenbulletin.

Ik dank ten zeerste mijn broer, professor Theo Helmerhorst, gynaecoloog te Rotterdam voor de voortdurende steun, maar ook voor de discussies die wij sinds heugenis hebben en die gelukkig niet alleen over ons vak gaan. Hoewel we beiden dezelfde stamboom hebben, zijn we verschillend grootgebracht en dat is in ons beider voordeel uitgevallen.

Tenslotte richt ik mij tot u, waarde studenten, en de leden van het dispuut Panacee in het bijzonder. Het is een plezier om met u te werken. Trots verneem ik regelmatig uit het buitenland dat u zo goed bent opgeleid. Dat gold voor het oude curriculum, dat geldt voor het nieuwe. Misschien heeft het ermee te maken dat wij in Leiden vast houden aan de uitspraak van Benjamin Franklin: "Tell me and I forget, teach me and I learn, involve me and I remember." Maar soms vraag ik me wel eens af, wie nu wie involveert?

Ik heb gezegd.

Referenties

1. <http://www.jameslindlibrary.org/search.php?searWords=van+helmont>
2. Williams Obstetrics, 1903 (1^e editie).
3. Bijl D, Helmerhorst FM. Preventieve postmenopauzale oestrogeensuppletie Geneesmiddelenbulletin 2001;35:71-7. (www.geneesmiddelenbulletin.nl)
4. Jan Gevers Leuven (persoonlijke mededeling)
5. <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hbook.htm>
6. <http://www.cochrane.org/index0.htm>
7. <http://www.lumc.nl/1060/cochrane/module.html>
8. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>
9. <http://www.lumc.nl/1060/cochrane/abstracts.html>
10. NRC 15 september 2004, blz 4. Jaarlijks sterven 529.000 vrouwen in het kraambed.
11. http://www.who.int/reproductive-health/publications/MSM_97_16/MSM_97_16_chapter2.en.html
12. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ*. 2004;328:39-41.
13. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *NEJM* 2001;344:1527-35
14. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261-5. www.bmj.com
15. Treffers PE, Hanselaar AG, Helmerhorst TJ, Koster ME, van Leeuwen FE. Gevolgen van diëthylstilbestrol in de zwangerschap: na 50 jaar nog steeds een actueel probleem. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:675-80.
16. van Vliet HA, Winkel TA, Noort I, Rosing J, Rosendaal FR. Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2060-2.
17. http://www.nvog.nl/files/40_orale_ac.pdf
18. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance ; lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004;292:2647-50.
19. Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J and Rosendaal FR. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol* 2003;122,465-470.
20. van Vliet HA, Frolich M, L G D Thomassen MC, Doggen CJ, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 2005;20:563-8.

21. Nieschlag E, Henke A. Hopes for male contraception. *Lancet*. 2005;365:554-6.
22. Nass SJ, Strauss JF III. *New frontiers in contraceptive research*. The National Academies Press 2004. Washington DC, USA.
23. http://www.who.int/reproductive-health/management/atr_2003.pdf
24. Wilson RA, Wilson TA. The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc* 1963;11:347-62.
25. Helmerhorst FM, Bijl D. Behandeling van overgangsklachten. *Gebu* 2002; 36: 109-115; www.geneesmiddelenbulletin.nl
26. Vandenbroucke JP, van Leeuwen FE, Helmerhorst FM. Borstkanker en hormoon-gebruik rond de menopauze. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1829-34
27. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
28. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and the perimenopausal transition. *Uit Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins. 6th ed. Chapter 17, page 663.
29. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 749-756.
30. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:52-86.
31. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994;29:319-36.
32. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeely SG. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-948.
33. Kolata G, Petersen M. *New York Times* July 10, 2002
<http://query.nytimes.com/gst/health/article-page.html?res=9C0CE6D61430F933A25754C0A9649C8B63>
34. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022.
35. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-174.
36. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-941.
37. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996;312:406-410.
38. Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia* 1994;37:592-596.

39. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999;56:1072-1077.
40. Tanis BC, Kapiteijn KC, Hage RM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Dutch women with a low birth weight have an increased risk of myocardial infarction later in life: a case control study. *Reprod Health* 2005;2:1
41. <http://www.nvog.nl/pub/dynamic/voorlichting.asp?maingrp=vl.ivfresultaten&statgrp=vl.ivfresultaten.static>
42. Keirse MJNC, Helmerhorst FM. How many eggs? Ideally, one egg and one offspring. *BMJ* 2004;329:302-303.
43. Braat DD, Schonbeck Y, Kremer JA. Meerlingzwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1952-5.
44. Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:84-96.
45. Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22. ISBN: 90-5549-000-8
46. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001;94:347-56.
47. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.
48. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res* 2002;10:551-4.
49. Sibug RM, Helmerhorst FM, Tijssen AMI, de Kloet ER, de Koning J. Gonadotrophin stimulation reduces VEGF120 expression in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Hum Reprod* 2002;17:1643-8.
50. Sibug RM, de Koning J, Tijssen AM, de Ruiter MC, de Kloet ER, Helmerhorst FM. Urinary gonadotrophins but not recombinant gonadotrophins reduce expression of VEGF120 and its receptors flt-1 and flk-1 in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Hum Reprod* 2005;20:649-656.
51. Steingeng MJ, Helmerhorst FM, de Koning J, Tijssen, AMI, Ruinard SAT, Galis F. Evolutionary conserved structures as indicators of medical risks: Increased incidence of cervical ribs after ovarian hyper stimulation in mice. Submitted
52. Koolwijk P, Kapiteijn K, Molenaar B, van Spronsen E, van der Vecht B, Helmerhorst FM, van Hinsbergh VWM. Enhanced angiogenic capacity and urokinase-type plasminogen activator expression by endothelial cells isolated from human endometrium. *J Clin Endocrinol Met* 2001;86:3359-67.

53. Plaisier M, Kapiteijn K, Koolwijk P, Fijten C, Hanemaaijer R, Grimbergen JM, Mulder-Stapel A, Quax PHA, Helmerhorst FM, van Hinsbergh VWM. Involvement of membrane-type matrix metalloproteinases (MT-MMPs) in capillary tube formation by human endometrial microvascular endothelial cells: role of MT3-MMP. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5828-36.
54. Westendorp RGJ, van Dunné FM, Kirkwood TBL, Helmerhorst FM, Huizinga TWJ. Optimizing human fertility and survival. *Nature Medicine* 2001;7:1.

