

# De tuba in (onverklaarde) subfertiliteit

drs. D. Kamphuis, dr. N. van Welie, drs. K. Rosielle, drs. I. Roest, dr. J. van Rijswijk, dr. M. van Wely, prof. dr. P.M.M. Bossuyt, dr. C.A.M. Koks, dr. M.J.J. Finken, prof. dr. M.Y. Bongers, prof. dr. C.B. Lambalk, prof. dr. B.W.J. Mol, dr. K. Dreyer, prof. dr. V. Mijatovic  
Namens de H<sub>2</sub>Olie- en FOAM-studiegroepen

**In 2017 liet de multicenter gerandomiseerde H<sub>2</sub>Olie-studie zien dat vrouwen met een onverklaarde subfertiliteit een 10% hogere kans op een doorgaande zwangerschap hebben in de eerste zes maanden na een hysterosalpingografie (HSG) met oliehoudend contrastmiddel in vergelijking tot het gebruik van waterhoudend contrastmiddel tijdens het HSG. In vervolgonderzoek zijn de effecten op de lange termijn, kosteneffectiviteit en veiligheid van het gebruik van oliehoudend contrastmiddel tijdens de HSG bekeken. Vervolgens is in de FOAM-studie onderzocht of hysterosalpingo-foam sonografie (HyFoSy) de HSG kan vervangen als eerste keus tubatest binnen het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO). Dit artikel geeft een overzicht van de resultaten van deze studies inclusief aanvullende literatuur. Tevens wordt het lopende onderzoek toegelicht.**

Subfertiliteit wordt gedefinieerd als het uitblijven van een zwangerschap ondanks de op zwangerschap gerichte coitus gedurende minimaal twaalf maanden, en komt voor bij één op de zes paren.<sup>1</sup> Bij paren die zich presenteren met subfertiliteit wordt een OFO verricht. Tijdens dit OFO wordt op basis van de medische voorgeschiedenis het risico op tubopathologie ingeschat en aan de hand daarvan besloten of er een indicatie is voor tubadiagnostiek. Bij 30% van de paren met subfertiliteit speelt tubopathologie een rol.<sup>2</sup> Er zijn verschillende technieken om de doorgankelijkheid van de tubae te evalueren, onder andere hysterosalpingografie (HSG), hysterosalpingo-contrast sonografie (HyCoSy), hysterosalpingo-foam sonografie (HyFoSy), transvaginale hydrolaparoscopie (THL) of een diagnostische laparoscopie met chromoperturbatie met methyleenblauw. Een diagnostische laparoscopie wordt al lange tijd als de referentiestandaard beschouwd.

## HSG

In Nederland is HSG al decennia lang de meest gebruikte tubatest. Hoewel de wijze van uitvoeren van het HSG over de jaren heen nauwelijks is gewijzigd, is het soort contrastmiddel dat gebruikt wordt wel een onderwerp van discussie. Het therapeutische effect van oliehoudend contrastmiddel tijdens het HSG werd al lange tijd vermoed en is inmiddels bevestigd door twee meta-analyses<sup>3,4</sup> en een Cochrane systematische review<sup>5</sup>, waarin de resultaten van de H<sub>2</sub>Olie-studie<sup>6</sup> zijn meegenomen. Het Cochrane systematische review laat zien dat de kans op een doorgaande zwangerschap na een HSG hoger is met een oliehoudend contrastmiddel in vergelijking met het gebruik van een waterhoudend contrastmiddel. Dit betreft het effect op de korte termijn ( $\leq 6$  maanden).<sup>5</sup>

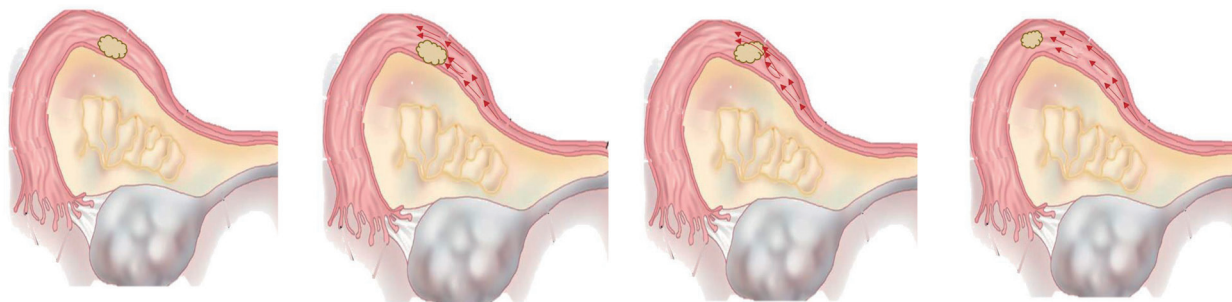
In aansluiting op de H<sub>2</sub>Olie-studie is gekeken naar de lange-

termijneffecten van HSG met oliehoudend contrastmiddel in vergelijking met waterhoudend contrastmiddel, waarbij het aantal doorgaande zwangerschappen, het aantal levendgeborenen en de tijd tot doorgaande zwangerschap werden onderzocht.<sup>7</sup> In de H<sub>2</sub>Olie-studie was, vijf jaar na randomisatie, het cumulatieve doorgaande zwangerschapspercentage bij vrouwen die een HSG met oliehoudend contrastmiddel ondergingen 80% tegen 75% bij vrouwen die een HSG met waterhoudend contrastmiddel ondergingen (RR 1.07; 95% CI 1.00-1.14; P=0,04). De cumulatieve percentages levendgeborenen waren 75% en 67%, respectievelijk (RR 1,11; 95% CI 1,03-1,20; P=0,006). De mediane tijd tot doorgaande zwangerschap was significant korter in de oliegroep in vergelijking met de watergroep (10,0 maanden versus 13,7 maanden; HR 1,25; 95% CI 1,09-1,43; P=0,001). Ook liet deze studie zien dat zwangerschappen significant vaker tot stand kwamen na natuurlijke conceptie na een HSG met oliehoudend contrastmiddel (41% versus 35%; RR 1,18; CI 1,02-1,38; P=0,03). Het aantal doorgaande zwangerschappen middels in-vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) was niet significant verschillend (16% versus 19%; RR 0,86; CI 0,66-1,10; P=0,23).<sup>7</sup>

Naast de baten zijn ook de kosten een belangrijk onderdeel van de beoordeling van een medische interventie. De economische evaluatie van de H<sub>2</sub>Olie follow-up-studie laat zien dat een HSG met oliehoudend contrastmiddel leidt tot 5% meer doorgaande zwangerschappen na een follow-up van 5 jaar in vergelijking met een HSG met waterhoudend contrastmiddel voor een vergelijkbare prijs (prijsniveau 2018). Ondanks de hogere prijs voor oliehoudend contrastmiddel in vergelijking met waterhoudend contrastmiddel (€225 versus €12), leidt een HSG met oliehoudend contrastmiddel tot meer natuurlijke concepties en derhalve minder kosten voor fertiliteitsbehandelingen, zoals IVF en ICSI.<sup>8</sup> Een HSG met oliehoudend contrastmiddel is daarom kosteneffectief in vergelijking met een HSG met waterhoudend contrastmiddel.

## Verklaring therapeutische effect HSG met oliehoudend contrastmiddel

Er zijn verschillende hypothesen voor het onderliggende mechanisme van het therapeutische effect van een HSG. Eén van de verklaringen is een mechanisch ofwel 'flushing' effect, waarbij een zwangerschap belemmerende mucusplug en/of debris uit het proximale deel van de tubae wordt weggespoeld. De aanwezigheid van obstruerend debris werd in 1992 voor het eerst waargenomen middels falloposcopie en bestaat onder andere uit mucus en aggregaten van histiocytair cellen afkomstig van endometrium stroma en mesotheliale cellen.<sup>9,10</sup> Een post-hoc analyse van pijn bij een HSG in

**Figuur 1. Het mechanische 'flushing' effect in de tubae**

1. In de tuba bevindt zich mucus en/of debris, wat mogelijk het transport van een eicel in de richting van de uterus bemoeilijkt. 2. Het contrastvloeistof wordt vanuit de uterus in de tuba gespoten en bereikt het debris. 3. De druk achter het debris bouwt zich op. 4. Het debris komt los van de tubawand door de hoog opgebouwde druk en wordt uit de tuba gespoeld.

de H<sub>2</sub>Olie-studie ondersteunt deze hypothese. Bij vrouwen die tijdens een HSG matige tot ernstige pijn ervoeren (Visual Analogue Scale (VAS)  $\geq 6$ ; een schaal van 0 tot 10), resulteerde het gebruik van oliehoudend contrastmiddel in meer doorgaande zwangerschappen (49% versus 30%; RR 1,7; 95% CI 1,1-2,5;  $P=0,047$ ). Daarentegen werd geen verschil in doorgaande zwangerschappen gevonden bij vrouwen met milde of geen pijn tijdens het HSG (VAS  $\leq 5$ ): 28,8% versus 29,2% (RR 0,99; 95% CI 0,66-1,5).<sup>11</sup> De associatie tussen pijn ervaren bij een HSG en het therapeutische effect kan mogelijk worden verklaard door een hogere intra-uteriene druk voorafgaand aan het losraken van het 'zwangerschap belemmerende' debris in het proximale deel van de tubae (figuur 1).

In de literatuur zijn ook alternatieve hypothesen beschreven, namelijk: in de tubae kan oliehoudend contrastmiddel naast een 'flushing' effect mogelijk ook de wrijving verminderen tussen de trilhaartjes. Hierdoor kan de slagbeweging van de trilhaartjes worden versterkt, wat mogelijk een positief effect heeft op het transport van de gameten en het embryo door de eileider.<sup>12</sup>

Daarnaast lijkt oliehoudend contrastmiddel op het niveau van het cavum uteri in te werken op opioïde receptoren in het endometrium. Onderzoek heeft aangetoond dat opioïde receptoren tot expressie komen in menselijke endometriumcellen en dat hun expressie verandert tijdens de menstruatiecyclus: de mRNA-expressie ervan neemt toe tijdens de proliferatieve fase en neemt vervolgens af tijdens de secretoire fase van de menstruatiecyclus met maximale waarden rond het moment van de eisprong. De cyclische verandering van de opioïde receptor, vooral tijdens de periode van de mid-proliferatieve tot de mid-secretore fase, suggereert een rol bij implantatie en zou gedeeltelijk een verklaring kunnen zijn voor het therapeutische effect van oliehoudend contrastmiddel. Oliehoudend contrastmiddel is een product afgeleid van de zaden van de papaverplant, die opium bevatten. Het is derhalve mogelijk dat oliehoudend contrastmiddel invloed heeft op de receptiviteit van het endometrium via deze opioïde receptoren.<sup>13</sup>

Bovendien kan er kan ook sprake zijn van een immunologisch effect van oliehoudend contrastmiddel in de peritoneaal holte. In vitro remt oliehoudend contrastmiddel de activiteit van macrofagen, waardoor er minder fagocytose van

spermacellen kan plaats vinden, hetgeen een positief effect kan hebben op de bevruchting. Dit mechanisme lijkt mogelijk een rol te spelen bij subfertiele vrouwen met endometriose.<sup>14</sup>

### Hysterosalpingosonografie

De meest recente ontwikkeling in tubadiagnostiek is echoscopische evaluatie van de tubae. Een echoscopische tubatest heeft een aantal voordelen als poliklinische tubatest in vergelijking met een HSG. Er is geen sprake van stralenbelasting, een echoscopische tubatest kan door de gynaecoloog zelf tijdens een reguliere controle op de polikliniek uitgevoerd worden, het myometrium en de ovaria kunnen tijdens hetzelfde onderzoek beoordeeld worden en er is geen noodzaak tot het gebruik van jodiumhoudend contrastmiddel. In 1986 werd hysterosalpingo-contrast sonografie (HyCoSy) geïntroduceerd. Tijdens deze echoscopische tubatest werd een echogeen contrastmiddel (Echovist®) gebruikt, waarmee het cavum uteri en de ovaria in beeld gebracht konden worden en tevens de doorgankelijkheid van de tubae geëvalueerd kon worden.<sup>15</sup> Een meta-analyse heeft laten zien dat HyCoSy een accuratesse heeft die vergelijkbaar is met die van HSG: een sensitiviteit van 92% (95% CI 82-96) en een specificiteit van 95% (95% CI 78-99).<sup>16</sup> Echovist® is echter niet meer beschikbaar voor gynaecologisch gebruik, vanwege het risico op allergische reacties. Als alternatieve contrastmiddel werd de combinatie van natriumchloride en lucht geïntroduceerd. Dit contrastmiddel heeft als nadeel dat de luchtbellen snel verdwijnen uit de zoutoplossing, waardoor er beperkte tijd is voor de evaluatie van de doorgankelijkheid van de tubae. In 2011 werd een stabielere contrastvloeistof (ExEm®-foam; IQ Medical Ventures BV, Nederland) geïntroduceerd. ExEm®-Foam wordt gecreëerd door 5 ml ExEm®-gel (een combinatie van hydroxyethylcellulose en glycerol) te mixen met 5 ml steriel water. Hierdoor ontstaat een schuim wat ongeveer 5-10 minuten stabiel en dus echogeen blijft en vloeibaar genoeg is om gemakkelijk door doorgankelijke tubae te migreren. Momenteel is ExEm®-foam het enige geregistreerde contrastmedium voor diagnostische tubatesten. Deze methode wordt hysterosalpingo-foam sonografie genoemd (HyFoSy). In 2017 is een diagnostische accuratessestudie gepubliceerd waarin HyCoSy en HyFoSy werden vergeleken met een diagnostische laparoscopie als

de referentiestandaard. De sensitiviteit van HyFoSy was 94% tegenover 87% voor HyCoSy. Toevoeging van gebruik van Doppler-echografie kan de accuratesse van HyCoSy en HyFoSy mogelijk verder verbeteren, doordat Doppler de flow van het schuim door de tubae duidelijker en in kleur weergeeft. Dit is beter te beoordelen dan flow door de tubae in grijstinten.<sup>17</sup> In deze diagnostische accuratessestudie wordt de accuratesse van HyFoSy ten opzichte van HSG niet beschreven, dit behoeft verder onderzoek.

### Kan HyFoSy een HSG vervangen?

In 2014 is de FOAM-studie opgezet, met als doel evalueren of een OFO gebaseerd op HyFoSy leidt tot evenveel doorgaande zwangerschappen vergeleken met een OFO gebaseerd op HSG.<sup>18,19</sup> Deelnemende vrouwen (18-41 jaar) ondergingen beide tubatesten, HyFoSy (met ExEm®-foam) en HSG (met oliehoudend of waterhoudend contrastmiddel) in gerandomiseerde volgorde. Vrouwen met een anovulatoire cyclus, endometriose of een partner met een ernstige mannelijke factor werden geëxcludeerd. Bij vergelijkbare resultaten van de tubatesten kregen vrouwen een behandeling aangeboden volgens het lokale protocol. In het geval van divergerende resultaten werden vrouwen gerandomiseerd voor een behandelstrategie op geleide van de resultaten van HyFoSy dan wel op geleide van de resultaten van HSG. De primaire uitkomst was doorgaande zwangerschap binnen twaalf maanden na randomisatie leidend tot een levendgeborene. Tussen mei 2015 en januari 2019 werden 1026 vrouwen geïncludeerd in 26 Nederlandse ziekenhuizen binnen het NVOG-consortium 2.0.

Bij 136 vrouwen (13%) konden de testuitslagen niet worden vergeleken. Bij 747 vrouwen (72%) waren de resultaten van beide tubatesten vergelijkbaar; hier zou het beleid dus niet verschillen op geleide van de tubadiagnostiek. Bij 143 (14%) vrouwen waren de uitslagen divergerend en zou het beleid verschillen als dat zou gebaseerd worden op HyFoSy dan wel HSG. Het aantal divergerende uitslagen is mogelijk te verklaren doordat HyFoSy een relatief nieuwe tubatest is en ervaring ontbreekt bij aanvang van de studie ondanks training vooraf. Van de 143 vrouwen waarvan de resultaten divergerend waren, konden 105 vrouwen gerandomiseerd worden naar één van de behandelstrategieën. Bij 22 van de 54 vrouwen toegewezen aan HyFoSy en 25 van de 52 toegewezen aan HSG was er een doorgaande zwangerschap die leidde tot een levendgeborene. Door het combineren van de overeenkomst tussen de testuitslagen en de resultaten in de RCT was het geschatte percentage levendgeborenen 46% na een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy en 47% na een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG (verschil -1,2%; 95% CI: -3,4%-1,5%). Hierbij kon non-inferioriteit statistisch niet worden aangetoond aangezien het waargenomen verschil van -1,2% binnen de voorop gestelde onzekerheidsmarge van 2,0% viel. Concluderend leidt een beleid op basis van HyFoSy bij subfertiele vrouwen tot vergelijkbare zwangerschapsuitkomsten, in vergelijking met een beleid gebaseerd op de resultaten van HSG. HyFoSy wordt echter wel als minder pijnlijk ervaren dan HSG (VAS 3,1 versus VAS 5,4;  $p < 0,001$ ) en kan daarom de voorkeur hebben als eerste

keuze diagnostische tubatest tijdens het OFO.

Binnen de FOAM-studie ondergingen alle deelnemende vrouwen zowel HyFoSy als een HSG, er kan derhalve geen uitspraak gedaan worden over een mogelijk therapeutisch effect van HyFoSy. Tot op heden is het therapeutische effect van HyFoSy niet geëvalueerd in een gerandomiseerde studie. Slechts vier observationele studies hebben zwangerschapspercentages na HyFoSy beschreven, waarbij gesuggereerd wordt dat er een therapeutisch effect is in de eerste drie cycli na HyFoSy.<sup>20</sup> Momenteel wordt het therapeutische effect van het aanvullend doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel na HyFoSy onderzocht in een gerandomiseerde trial.<sup>21</sup>

### Veiligheid HSG met oliehoudend contrastmiddel en HyFoSy

In 2021 is er een systematisch literatuuroverzicht gepubliceerd over de complicaties rondom HSG met oliehoudend contrastmiddel aangezien dit in de gepubliceerde meta-analyses enkel marginaal werd beschreven.<sup>3,4</sup> In dit literatuuroverzicht werden 108 studies geïncludeerd gepubliceerd tussen 1928 en 2020, waarbij de complicaties van in totaal 23.536 HSG's met oliehoudend contrastmiddel werden beschreven. De meest frequent voorkomende complicatie was intravasatie, waarbij contrastvloeistof in de veneuze of lymfatische circulatie terecht komt, met een gepoolde frequentie in de cohortstudies en RCT's van 3% bij gebruik van oliehoudend contrastmiddel (31 studies, 95% CI 1,7-3,8, 664/19.339) en 2% (8 studies, 95% CI 1,2-3,0, 18/1.006) in vergelijkende studies met waterhoudend contrastmiddel. Dit leidde bij 18 vrouwen tot een olie-embolie (18/19.339 HSG's), allen zonder blijvende consequenties. Infectie kwam voor bij 1% (20 cohortstudies en RCT's, 95% CI 0,47-1,5, 70/11.287) van de vrouwen na een HSG met oliehoudend contrastmiddel en 2% (4 cohortstudies en RCT's, 95% CI 0,27-4,6, 17/56) van de vrouwen na een HSG met waterhoudend contrastmiddel. Er zijn vijf vrouwen overleden na een HSG met oliehoudend contrastmiddel, allen voor 1950, dit was bij vier vrouwen gerelateerd aan een infectie en één keer op basis van een vermoedelijke allergische reactie.<sup>22</sup>

Oliehoudend contrastmiddel bevat een hogere concentratie jodium (480 mg jodium/ml) dan waterhoudend contrastmiddel (240-300 mg jodium/ml). Daarnaast wordt het oliehoudend contrastmiddel minder snel geklaard dan waterhoudend contrastmiddel. Diermodellen laten zien dat de halfwaardetijd van oliehoudend contrastmiddel ongeveer 50 dagen is.<sup>23</sup> Blootstelling aan een hoge concentratie jodium kan een tijdelijke verlaging van de synthese van maternale en foetale schildklierhormonen veroorzaken (het Wolff-Chaikoff effect).<sup>24</sup> Vier cohortstudies uit bovengenoemd overzicht rapporteerden het effect van een HSG met oliehoudend contrastmiddel op de maternale schildklierfunctie. In 0% tot 2% van de gevallen was er sprake van maternale hypothyreoïdie bij vrouwen die voorafgaand aan het HSG euthyreoot waren.<sup>22</sup>

Japans onderzoek heeft aangetoond dat er mogelijk een verhoogde kans is op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren na een HSG met oliehoudend contrastmiddel, wat

de foetale hersenontwikkeling in de weg kan staan.<sup>25</sup> Om dit ook in de Nederlandse H<sub>2</sub>Olie-populatie te onderzoeken werden de resultaten van de neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie bij het RIVM opgevraagd. Hieruit bleek dat er geen neonaten geboren zijn met schildklierdysfunctie na een HSG, wat geruststellend is.<sup>26</sup>

Echoscopische tubatesten (HyCoSy en HyFoSy) zijn tot nu toe veilig en goed verdraagbaar gebleken. In de FOAM-studie waren de pijnscores na HyFoSy significant lager dan na een HSG (VAS 3,1 versus 5,4;  $p < 0,001$ ). Tot op heden is er slechts één casus van intravasatie na HyFoSy beschreven, wat resulteerde in trombocytopenische purpura die na een week volledig verdwenen waren.<sup>27</sup> Het risico op infectie na HyFoSy wordt laag geschat bij vrouwen met onverklaarde subfertiliteit (0,3%-0,4%).<sup>28</sup> Tabel 1 geeft een overzicht van de potentiële complicaties na HSG en HyFoSy.

**Tabel 1. Overzicht van de complicaties gerapporteerd na een HSG met oliehoudend contrastmiddel en na HyFoSy**

| Tubatest                           | Gerapporteerde complicatie                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HSG met oliehoudend contrastmiddel | Intravasatie: 3%<br>Olie-embolie: zeldzaam (18 keer gerapporteerd sinds 1928)<br>Infectie: 1%<br>Maternale schildklierdysfunctie: 0% tot 36%*<br>Neonatale schildklierdysfunctie: mogelijk verhoogd risico |
| HyFoSy                             | Intravasatie: 1 casus beschreven<br>Infectie: 0,3-0,4%                                                                                                                                                     |

\* Maternale schildklierdysfunctie lijkt meer voor te komen indien er voorafgaand aan het HSG al sprake was van een subklinische hypothyreoïdie.

## Hoe verder?

Op korte termijn worden de resultaten van een Chinese replicatiestudie van de originele H<sub>2</sub>Olie-studie verwacht, waarbij een biosimilar van het oliehoudend contrastmiddel wordt gebruikt.<sup>29</sup> Deze studie zal de vraag beantwoorden of de resultaten van de H<sub>2</sub>Olie-studie reproduceerbaar zijn. De H<sub>2</sub>Olie-studie heeft vrouwen geïnccludeerd met een natuurlijke ovulatoire cyclus en een laag risico op tubapathologie. De resultaten van deze studie zijn niet zonder meer te extrapoleren naar alle vrouwen met subfertiliteit. Om te onderzoeken of de resultaten van de H<sub>2</sub>Olie-studie ook van toepassing zijn op paren met andere vormen van subfertiliteit, wordt momenteel de H<sub>2</sub>Olie2-studie uitgevoerd (NL7925, www.trialregister.nl). Dit is een multicenter gerandomiseerde studie in Nederland en Engeland. In deze studie worden vrouwen van 39 jaar of ouder, vrouwen met ovulatiestoornissen en/of vrouwen met een verhoogd risico op tubapathologie gerandomiseerd voor een HSG met oliehoudend contrastmiddel (Lipiodol® Ultra Fluid; Guerbet; interventiegroep) of waterhoudend contrastmiddel (Visipaque®; GE Healthcare; controlegroep).

De H<sub>2</sub>Olie-studie heeft laten zien dat er meer doorgaande zwangerschappen zijn en dat er een kortere tijd tot zwangerschap is na een HSG met oliehoudend contrastmiddel bij vrouwen met een gemiddeld 18 maanden onverklaarde subfertiliteit. Bij paren met een onverklaarde subfertiliteit en een Hunault-score  $\geq 30\%$

wordt nu in principe een expectatief beleid voor zes tot twaalf maanden gevoerd en vindt geen tubadiagnostiek plaats binnen het OFO.<sup>30</sup> Momenteel loopt de H<sub>2</sub>Olie-timing-studie (NL7926, www.trialregister.nl) die evalueert of een HSG met oliehoudend contrastmiddel als afsluiting van het OFO resulteert in een kortere tijd tot zwangerschap in vergelijking met een HSG zes maanden na afronding van het OFO bij vrouwen met een idiopathische subfertiliteit en een goede prognose op een natuurlijke zwangerschap op basis van het model van Hunault.

Een HSG wordt over het algemeen als pijnlijk ervaren. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat virtual reality (VR) zorgt voor pijnreductie tijdens gynaecologische interventies, zoals hysteroscopie.<sup>31</sup> In het Amsterdam UMC en Spaarne Gasthuis kunnen vrouwen die een HSG met oliehoudend contrastmiddel ondergaan deelnemen aan de VICTORY-studie, waarin het effect van VR op pijn en angst tijdens de HSG wordt onderzocht.

Zoals eerder vermeld kan preconceptionele blootstelling aan jodiumhoudend contrastmiddel invloed hebben op de neonatale hersenontwikkeling. Om dit verder te onderzoeken zal binnenkort de Neuro-H<sub>2</sub>Olie-studie van start gaan, waarbij onderzocht wordt of er effecten zijn op de neurocognitieve ontwikkeling van een kinderen geboren na een HSG met jodiumhoudend contrastmiddel. Hierbij wordt het neurocognitieve functioneren, de schoolprestaties en het gedrag van kinderen geboren na een HSG met oliehoudend contrastmiddel en waterhoudend contrastmiddel uit de H<sub>2</sub>Olie-studie vergeleken met de algemene populatie, die nooit is blootgesteld aan jodiumhoudend contrastmiddel tijdens de zwangerschap.

In het Máxima MC wordt momenteel de pilot THL-olie-studie uitgevoerd. Transvaginale hydrolaparoscopie (THL) is een poliklinische tubatest, waarbij vaginaal methyleenblauw in het cavum uteri wordt gebracht en gelijktijdig endoscopisch in de peritoneaal holte wordt gekeken. Bij open tubae wordt het methyleenblauw in de peritoneaal holte waargenomen. In de pilot THL-olie-studie wordt bij vijftig subfertiele vrouwen tijdens een THL de doorgankelijkheid van de tubae middels methyleenblauw getest en vervolgens worden de tubae nagespoeld met oliehoudend contrastmiddel, als minimaal één tuba doorgankelijk is voor het standaard gebruikte methyleenblauw. Het doel van deze studie is het observeren van de zichtbaarheid van oliehoudend contrastmiddel tijdens een THL en de mate waarin mucus en/of debris zichtbaar worden als het uit de tuba wordt gespoeld. Tevens worden bij tien HSG's met oliehoudend contrastmiddel de druk gedurende de procedure gemeten (DiamondTOUCH™, Merit Medical), met als doel het mechanisme achter het therapeutische effect van het doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel beter te doorgronden.

Om in de toekomst het therapeutische effect van HyFoSy te bestuderen is een projectidee ingediend in de Open Ronde DoelmatigheidsOnderzoek van ZonMw. In dit voorstel wordt het effect van het doorspoelen van de tubae met ExEm®-foam tijdens HyFoSy vergeleken met het doorspoelen van de tubae met oliehoudend contrastmiddel tijdens HSG. Er is een positief advies gegeven om dit projectidee uit te werken tot een volledige subsidieaanvraag.

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de lopende studies op het gebied van tubatesten in Nederland.

**Tabel 2. Overzicht van de lopende studies op het gebied van tubatesten in Nederland**

| Studie         | Populatie                                                                                     | Uitkomstmaat                                             | Aantal inclusies | Subsidiegever |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|---------------|
| H2Olie2        | - ≥39 jaar en/of<br>- <8 spontane ovulatoire cycli/jaar en/of<br>- Hoog risico tubapathologie | Doorgaande zwangerschap leidend tot levend geborene      | 238/930 (26%)    | ZonMw Guerbet |
| H2Olie-timing  | Onverklaard subfertiliteit, Hunault ≥30%                                                      | Tijd tot zwangerschap leidend tot een levend geborene    | 258/554 (47%)    | ZonMw Guerbet |
| VICTORY        | Vrouwen die een HSG met oliehoudend contrastmiddel ondergaan                                  | Pijn en angst tijdens HSG                                | 60/134 (45%)     | Amsterdam UMC |
| Neuro-H2Olie   | Kinderen geboren uit de H2Olie studie                                                         | Neurocognitieve functioneren, schoolprestaties en gedrag |                  | AR&D grant*   |
| Pilot THL-olie | Vrouwen met indicatie voor THL                                                                | Haalbaarheid procedure                                   | 36/50 (72%)      | Máxima MC     |

\*AR&amp;D = Amsterdam Reproduction and Development

## Conclusies

Bij paren met onverklaarde subfertiliteit of milde mannelijk factor kunnen we het volgende concluderen:

1. Een HSG met oliehoudend contrastmiddel leidt op korte termijn (≤6 maanden) tot een hogere kans op een doorgaande zwangerschap en een levendgeborene dan een HSG met waterhoudend contrastmiddel.
2. Ook op de lange termijn (<5 jaar) resulteert een HSG met oliehoudend contrastmiddel in een hogere kans op een doorgaande zwangerschap en een levendgeborene, in vergelijking tot waterhoudend contrastmiddel. Tevens is de tijd tot zwangerschap korter en zijn er meer natuurlijke concepties.
3. De kosten op lange termijn na een HSG met oliehoudend contrastmiddel zijn vergelijkbaar met de kosten na een HSG met waterhoudend contrastmiddel.
4. Een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy of HSG tijdens het OFO leidt tot vergelijkbare zwangerschapscijfers, terwijl HyFoSy geassocieerd is met significant minder pijn. Bovendien komt er bij HyFoSy geen ioniserende röntgen straling aan te pas en wordt er geen jodiumhoudende contrastmiddel gebruikt.

## Referenties

1. Zegers-Hochschild, F., et al., The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Hum Reprod, 2017. 32(9): p. 1786-1801.
2. Carson, S.A. and A.N. Kallen, Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA, 2021. 326(1): p. 65-76.
3. Fang, F., et al., Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril, 2018. 110(1): p. 153-160 e3.
4. Wang, R., et al., Effectiveness on fertility outcome of tubal flushing with different contrast media: systematic review and network meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. 54(2): p. 172-181.
5. Wang, R., et al., Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 10: p. CD003718.
6. Dreyer, K., et al., Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. N Engl J Med, 2017. 376(21): p. 2043-2052.
7. van Rijswijk, J., et al., Tubal flushing with oil-based or water-based contrast at hysterosalpingography for infertility: long-term reproductive outcomes of a randomized trial. Fertil Steril, 2020. 114(1): p. 155-162.
8. van Welie, N., et al., The long-term costs and effects of tubal flushing with oil-based versus water-based contrast during hysterosalpingography. Reprod Biomed Online, 2021. 42(1): p. 150-157.

9. Gillespie, H.W., The Therapeutic Aspect of Hysterosalpingography. Br J Radiol, 1965. 38: p. 301-2.
10. Kerin, J.F., et al., Falloposcopic classification and treatment of fallopian tube lumen disease. Fertil Steril, 1992. 57(4): p. 731-41.
11. van Welie, N., et al., Treatment effect of oil-based contrast is related to experienced pain at HSG: a post-hoc analysis of the randomised H2Oil study. Hum Reprod, 2019. 34(12): p. 2391-2398.
12. Roest, I., What is the fertility-enhancing effect of tubal flushing? A hypothesis article. Submitted. . 2021.
13. Totorikaguena, L., et al., Mu opioid receptor in the human endometrium: dynamics of its expression and localization during the menstrual cycle. Fertil Steril, 2017. 107(4): p. 1070-1077 e1.
14. Izumi, G., et al., Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hysterosalpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility. J Immunol, 2017. 198(11): p. 4277-4284.
15. Deichert, U., [Contrast hysterosalpingography (or HyCoSy)]. Contracept Fertil Sex, 1993. 21(3): p. 213-6.
16. Maheux-Lacroix, S., et al., Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. Hum Reprod, 2014. 29(5): p. 953-63.
17. Ludwin, I., et al., Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. Hum Reprod, 2017. 32(4): p. 758-769.
18. van Rijswijk, J., et al., The FOAM study: is Hysterosalpingo foam sonography (HyFoSy) a cost-effective alternative for hysterosalpingography (HSG) in assessing tubal patency in subfertile women? Study protocol for a randomized controlled trial. BMC Womens Health, 2018. 18(1): p. 64.
19. Welie, N.v., Diagnostic and therapeutic consequences of evaluating the fallopian tubes in infertility, in Faculteit der Geneeskunde. 2021, Vrije Universiteit Amsterdam.
20. Exalto, N. and M.H. Emanuel, Clinical Aspects of HyFoSy as Tubal Patency Test in Subfertility Workup. Biomed Res Int, 2019. 2019: p. 4827376.
21. De Neubourg, D., et al., Live birth after additional tubal flushing with oil-based contrast versus no additional flushing: a randomised, multicentre, parallel-group pragmatic trial in infertile women with at least one patent tube at hysterosalpingo-foam sonography (HYFOIL study). BMJ Open, 2021. 11(11): p. e054845.
22. Roest, I., et al., Safety of oil-based contrast medium for hysterosalpingography: a systematic review. Reprod Biomed Online, 2021. 42(6): p. 1119-1129.
23. Miyamoto, Y., et al., Safety and pharmacokinetics of iotrolan in hysterosalpingography. Retention and irritability compared with Lipiodol. Invest Radiol, 1995. 30(9): p. 538-43.
24. Wolff, J. and I.L. Chaikoff, Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. J Biol Chem, 1948. 174(2): p. 555-64.
25. Satoh, M., K. Aso, and Y. Katagiri, Thyroid Dysfunction in Neonates Born to Mothers Who Have Undergone Hysterosalpingography Involving an Oil-Soluble Iodinated Contrast Medium. Horm Res Paediatr, 2015. 84(6): p. 370-5.
26. van Welie, N., et al., Thyroid function in neonates conceived after

- hysterosalpingography with iodinated contrast. *Hum Reprod*, 2020. 35(5): p. 1159-1167.
27. Ludwin, A., et al., Cutaneous small-vessel vasculitis following hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 54(6): p. 831-834.
  28. Mohiyiddeen, L., et al., Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): p. CD003718.
  29. Liang, G., et al., Effects of oil-soluble versus water-soluble contrast media at hysterosalpingography on pregnancy outcomes in women with a low risk of tubal disease: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2020. 10(10): p. e039166.
  30. gynaecologie, N.v.v.o. Richtlijn Oriënterend Fertiliteitsonderzoek. 2015 1-11-2015; Available from: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Ori%C3%ABnterend-Fertiliteitsonderzoek-OFO-3.0-12-11-2015.pdf>.
  31. Deo, N., et al., Virtual reality for acute pain in outpatient hysteroscopy: a randomised controlled trial. *BJOG*, 2021. 128(1): p. 87-95.

## Samenvatting

Een HSG met oliehoudend contrastmiddel is een tubatest met een therapeutisch effect die al decennia lang gebruikt wordt. Na een periode van vijf jaar worden er meer doorgaande zwangerschappen en levendgeborenen gezien na een HSG met oliehoudend contrastmiddel vergeleken met een HSG met waterhoudend contrastmiddel. Tevens is de tijd tot de zwangerschap korter en zijn er meer natuurlijke concepties in het voordeel van een HSG met oliehoudend contrastmiddel. Verschillende mogelijke hypothesen voor het onderliggende mechanisme van het therapeutische effect van een HSG met oliehoudend contrastmiddel zijn: het wegspoelen van mucusplugs en/of debris uit de tuba, verbetering van de endometriale receptiviteit en ciliaire activiteit van de tubae en een immunologisch effect in de peritoneale holte. Complicaties na een HSG met oliehoudend contrastmiddel komen weinig voor, meest voorkomend zijn intravasatie en infectie. Om te onderzoeken wat het optimale moment is voor het uitvoeren van een HSG met oliehoudend contrastmiddel loopt momenteel de H2Olie-timing-studie. In de H2Olie2-studie wordt momenteel onderzocht wat het effect van een HSG met oliehoudend contrastmiddel is bij andere vormen van subfertiliteit dan onverklaarde subfertiliteit. Een alternatieve en veilige vorm van tubadiagnostiek is HyFoSy. De FOAM-studie, een recente RCT, laat zien dat een beleid gebaseerd op de resultaten van HyFoSy of HSG leidt tot vergelijkbare zwangerschapsuitkomsten, terwijl HyFoSy geassocieerd is met significant minder pijn. Er is meer onderzoek nodig naar de therapeutische effecten van HyFoSy.

## Trefwoorden

subfertiliteit, hysterosalpingografie, hysterosalpingo-foam sonografie, oliehoudend contrastmiddel, doorgaande zwangerschap

## Summary

HSG with oil-based contrast is a fertility enhancing tubal patency test which is used for decades. After a 5-year follow-up period significantly more ongoing pregnancies and live births are found after HSG with oil-based contrast compared to HSG with water-based contrast. The time to pregnancy is also shorter and there are more natural conceptions after oil-HSG. There are several possible hypotheses for the mechanism of the fertility enhancing effect of HSG with oil-based contrast: flushing the debris out of the fallopian tubes, improving of the endometrial receptivity and activity of the cilia and an immunological effect in the peritoneal cavity. Complication after flushing with oil-

based contrast occurs rarely, the most frequently reported complications are intravasation and infection. At the moment, two RCT's are ongoing in the Netherlands and will shortly start in the United Kingdom. The H2Olie-timing study investigates the optimal timing for performing an HSG with oil-based contrast in women with unexplained subfertility. The H2Olie2 study compares the use of oil-based contrast during HSG with water-based contrast in women with other types of infertility than unexplained infertility. HyFoSy is an alternative and safe tubal patency test. A recent RCT has shown that a management based on the results of either HyFoSy or HSG leads to similar pregnancy outcomes, while HyFoSy is associated with less pain. Further research into its fertility enhancing effect is needed.

## Keywords

infertility, hysterosalpingography, hysterosalpingo-foam sonography, oil-soluble contrast medium, ongoing pregnancy

## Contact

Danah Kamphuis d.kamphuis@amsterdamumc.nl  
www.h2olie.nl

## Verklaring belangenverstrengeling

De H2Olie-studie werd gefinancierd door het AMC en het VU medisch centrum, thans het Amsterdam UMC. De H2Olie follow-up-studie was een onderzoeker geïnitieerde studie waarvoor een onderzoeksubsidie is ontvangen van Guerbet. De FOAM-studie is uitgevoerd met een ZonMw-subsidie, waarbij de ExEm®-Foam kits beschikbaar gesteld werden door IQ Medical Ventures. De H2Olie2- en H2Olie-timing-studie hebben beide een ZonMw-subsidie ontvangen met cofinanciering door Guerbet. Bij zowel de FOAM-, de H2Olie2- en de H2Olie-timing-studie hebben de subsidiegevers geen rol gehad in ontwikkeling van de studie opzet, datacollectie, analyse en/of interpretatie van de data. VM, KD en BWM hebben een sprekersvergoeding ontvangen van Guerbet. VM en CBL hebben onderzoeksubsidie ontvangen van Ferring en Merck buiten dit werk om. BWM rapporteert consultancy voor ObsEva, Merck en Guerbet. De Neuro-H2Olie-studie heeft een onderzoeksubsidie ontvangen van Amsterdam Reproduction & Development.

## Met dank aan

Alle deelnemende centra van H2Olie, FOAM, H2Olie2 en H2Olie-timing.