VOL 23 Nr 4
20 MEI - 20 JUNI 2018

Gunaïkeia

www.gunaikeia.be

MAANDELIJKS - VERSCHIJNT NIET IN JANUARI EN AUGUSTUS - AFGIFTEKANTOOR: CHARLEROI X - P301162

Gezinsvorming en beslissingen over donorinseminatie bij lesbische koppels

> Sara Somers, et al.

VVOG-lentevergadering 2018: TOLAC, B.OSS en vaginale stuitbevallingen

> Anne-Sophie Maryns en Lieselot Deblaere

Hooggradige CIN: snijranden of HPV-test na behandeling?

> Marc Arbyn en Jean Gondry

Verantwoordelijke uitgever: V. Lederq • Varenslaan 6, 1950 Kraainem GUN_23_4_N_2018

Officieel tijdschrift

VVOG
VLAAMSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE vzw
partner voor vrouw & vrouwenarts

Koninklijke BelgischeVereniging voor Gynaecologie en Verloskunde

ISSN 1373-6647

seasonique

INNOVATIE IN ORALE CONTRACEPTIE

4 Voor haar vrijheid en comfort: menstruaties per jaar

januari
februari
maart
april
mei
juni
juli
augustus
september
oktober
november
december
januari

PP: €29.28
<21 jaar PP: €20.28

TEVA Women's Health

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via safety.belgium@tevabelgium.be. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Seasonique, filmomhulde tablet **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke roze filmomhulde tablet bevat 0,150 mg levonorgestrel en 0,030 mg ethinylestradiol. Elke witte filmomhulde tablet bevat 0,010 mg ethinylestradiol. Hulpstoffen met bekend effect: Roze tabletten: lactose 63,02 mg per tablet en 0,169 mg allurarood (E129) per tablet en 0,009 mg briljantblauw (E133) per tablet. Witte tabletten: lactose 69,20 mg per tablet Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **KLINISCHE GEGEVENS Therapeutische indicaties** Orale anticonceptie. Bij de beslissing om Seasonique voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE bij Seasonique zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4). **Dosering en wijze van toediening** Dosering Seasonique is een oraal anticonceptivum met verlengd doseringsschema waarbij de tabletten continu gedurende 91 dagen worden ingenomen. Elke volgende verpakking van 91 dagen wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking. De verpakking van Seasonique bestaan uit 84 combinatietabletten van 0,150 mg levonorgestrel en 0,030 mg ethinylestradiol en 7 tabletten van 0,010 mg ethinylestradiol. *Hoe wordt Seasonique ingenomen?* De tabletinname is continu gedurende 91 dagen. Eén tablet moet via de mond ingenomen worden, op hetzelfde tijdstip elke dag, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Eén roze tablet met levonorgestrel en ethinylestradiol wordt dagelijks gedurende 84 opeenvolgende dagen ingenomen, gevolgd door een witte ethinylestradiol tablet gedurende 7 dagen; tijdens deze periode treedt gewoonlijk de onttrekkingsbloeding op.*Hoe beginnen met Seasonique?* De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, indien nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Dagelijks moet één tablet ingenomen worden gedurende 91 opeenvolgende dagen. Dagelijks moet één roze tablet ingenomen worden gedurende 84 opeenvolgende dagen, gevolgd door één witte tablet gedurende 7 opeenvolgende dagen. Een geplande onttrekkingsbloeding zou moeten optreden tijdens de 7 dagen dat de witte tabletten worden ingenomen. Elke volgende cyclus van 91 dagen wordt zonder onderbreking gestart, op dezelfde dag van de week waarop de patiënte startte met haar eerste dosis Seasonique, volgens hetzelfde schema. - Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (in de afgelopen maand) De inname van de tabletten moet gestart worden op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie). De vrouw mag later starten met Seasonique (d.w.z. op dagen 2-5 van de cyclus), maar ze moet in dit geval geadviseerd worden om aanvullend een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen van de inname van de tablet. - Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister) De vrouw moet starten met Seasonique op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die werkzame stoffen bevat) van haar voorgaande combinatie-OAC. Als de vrouw een vaginale ring of transdermale pleister heeft gebruikt, moet zij starten met Seasonique op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de volgende ring of pleister zou geplaatst worden. - Overschakeling van een methode met progestageen alleen (minipil, injectie, implantaat) of van een progestageenafgevend intra-uterien systeem (IUS) De vrouw mag op elke willekeurige dag overschakelen van de minipil (van een implantaat of het IUS op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten gegeven worden), maar ze moet in al deze gevallen geadviseerd worden om aanvullend nog een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname. - Na een abortus in het eerste trimester De vrouw mag onmiddellijk starten. Wanneer dit wordt gedaan, moet ze geen extra anticonceptie toepassen. - Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester Vrouwen moeten geadviseerd worden om tussen dag 21 en dag 28 na de bevalling of een abortus in het tweede trimester te starten. Als ze later start, moet de vrouw geadviseerd worden om aanvullend een barrièremethode toe te passen tijdens de eerste 7 dagen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het combinatie-OAC wordt gestart of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten. Het verhoogde risico van VTE tijdens de kraamperiode moet echter overwogen worden (zie rubriek 4.4 en 4.6). Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6. *Wat te doen na het vergeten van tabletten?* De anticonceptieve betrouwbaarheid kan verminderd zijn als de inname van de roze tabletten wordt vergeten en in het bijzonder als de vrouw vergeet om de eerste tabletten van de blisterverpakking in te nemen. Als minder dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname wordt opgemerkt dat één roze tablet vergeten is, moet de tablet die vergeten werd, onmiddellijk ingenomen worden, en de behandeling moet voortgezet worden zoals normaal door de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als meer dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname wordt opgemerkt dat één of meerdere roze tabletten vergeten zijn, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen de volgende twee basisregels als richtlijn dienen: - De inname van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden - 7 dagen van ononderbroken inname van de tabletten zijn vereist om een voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te bereiken. Bijgevolg kunnen de volgende adviezen gegeven worden in de dagelijkse praktijk: *Bij het vergeten innemen van de roze levonorgestrel/ethinylestradiol tabletten* - Tijdens Dag 1 – Dag 7 (week 1) De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremethode, zoals een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en hoe dichter bij de witte tabletten. - Tijdens Dag 8 – Dag 77 (week 2 tot week 11) De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende anticonceptie te gebruiken. - Tijdens Dag 78 – Dag 84 (week 12) Vanwege de naderende 7-daagse periode met uitsluitend ethinylestradiol dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Er is geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremethode gebruiken en moet zij stoppen met het innemen van de roze tabletten en enkel de witte tabletten innemen, minus het aantal tabletten dat zij was vergeten om zo een onttrekkingsbloeding te krijgen. Vervolgens kan zij doorgaan met de volgende strip. *Bij het vergeten innemen van de witte ethinylestradiol tabletten (week 13)* De vergeten tabletten moeten overgeslagen worden en de volgende tabletten moeten voortgezet worden op het gebruikelijke tijdstip totdat de verpakking leeg is. Er zijn geen extra anticonceptieve voorzorgen nodig. Als de vrouw geen onttrekkingsbloeding heeft in week 13 (terwijl ze de witte ethinylestradiol tabletten inneemt), moet de mogelijkheid van een zwangerschap uitgesloten worden voordat een nieuwe cyclus van 91 dagen wordt gestart. *Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen* In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. braken of diarree) kan de absorptie niet volledig zijn en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen genomen worden. Als braken optreedt binnen de 3-4 uur na het innemen van een tablet, moet de vrouw het advies in verband met vergeten tabletten toepassen. Als de vrouw haar gebruikelijke schema van tabletinname niet wil veranderen, kan ze de extra roze tablet(ten) uit de laatste rij (week 12) nemen. *Pediatrische patiënten* De veiligheid en werkzaamheid van Seasonique bij vruchtbare meisjes jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Wijze van toediening: Voor oraal gebruik. **Contra-indicaties** Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen niet gebruikt worden in aanwezigheid van één van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptivum, moet het product onmiddellijk stopgezet worden. - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van veneuze trombose embolie (VTE) - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]). - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie. - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4). - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4). - Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE) - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris) - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA)) - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans) - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals: - diabetes mellitus met vasculaire symptomen - ernstige hypertensie - ernstige dyslipoproteïnemie - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van pancreatitis, indien geassocieerd met hypertriglyceridemie - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne) - Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten) - Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding - In associatie met het kruidenpreparaat sint-janskruid (hypericum perforatum) - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. - Seasonique is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubrieken 4.4 en 4.5). **Bijwerkingen** Samenvatting van het veiligheidsprofiel De pivotale klinische studie die de veiligheid en werkzaamheid van Seasonique evalueerde, was een 12 maanden durende, gerandomiseerde, multicentrische, open-label studie, waarin vrouwen van 18-40 jaar werden gesloten; 1006 van hen namen minstens één dosis Seasonique. De meest frequent gemelde therapiegebonden bijwerkingen waren onregelmatige en/of hevige uteriene bloedingen, gewichtstoename en acne. Bijkomende bijwerkingen die geïdentificeerd werden tijdens de post-marketing ervaring met Seasonique, worden gerapporteerd als 'frequentie niet bekend'. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000); Zeer zelden (< 1/10.000); Niet bekend (kan aan de hand van de beschikbare gegevens niet worden bepaald). *Infecties en parasitaire aandoeningen* Soms: Schimmelinfectie, mycotische vaginose, bacteriële vaginitis, blaasinfectie, gastro-enteritis, sinusitis, faryngitis, vaginale candidiasis, vaginale infectie, vaginitis *Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)* Soms: Fibrocystische mastopathie, uterusfibromen, verergering van uterusfibromen *Bloed- en lymfestelselaandoe-ningen* Soms: Anemie *Immuunsysteemaandoeningen* Niet bekend:Overgevoeligheidsreactie *Voedings- en stofwisselingsstoornissen* Soms: Toegenomen eetlust, anorexie, verminderde eetlust, diabetes mellitus, insulineresistentie *Psychische stoornissen* Vaak: Stemmings-wisselingen, verminderde libido, depressie Soms: Prikkelbaarheid, angst, verergering van depressie, neerslachtige stemming, emotionele uitputting, slapeloosheid, abnormaal orgasme, paranoia *Zenuwstelselaandoeningen* Vaak: Hoofdpijn[1], migraine[2] Soms: Duizeligheid, hyperesthesie, hypo-esthesie Niet bekend: Bewustzijnsverlies *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen* Soms: Vertigo *Hartaandoeningen* Soms: Palpitaties, tachycardie *Bloedvataandoeningen* Soms: Warmteopwellingen, hypertensie, verergering van hypertensie, orthostatische hypotensie Zelden: Veneuze trombo-embolie (VTE), Arteriële trombo-embolie (ATE) *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen* Soms: Congestie van de sinussen Zelden: Pulmonale embolie, pulmonale trombose *Maagdarmstelselaandoeningen* Vaak: Misselijkheid[3], buikpijn[4] Soms: Braken, dyspepsie, diarree, constipatie *Lever- en galaandoeningen* Soms: Cholecystitis, cholelithiasis *Huid- en onderhuidaandoeningen* Vaak: Acne[5] Soms: Huiduitslag, abnormale haargroei, abnormale haartextuur, hypotrichosis, nagelafwijkingen, nachtelijk zweten, fotosensibiliteitsreactie, hyperpigmentatie van de huid Niet bekend: Alopecia *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen* Soms: Perifere zwelling, rugpijn, spierspasmen, artralgie, gewrichtsstijfheid, myalgie, nekpijn Niet bekend: Pijn in de extremiteiten *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen* Zeer vaak: Metrorragie Vaak: Menorragie, gevoelige borsten, dysmenorroe Soms: Vulvovaginale droogte, uteruspasmen, pijn in de borsten, onregelmatige menstruatie, stuwingsmastitis, borstvergroting, dyspareunie, postcoitale bloeding, vaginale afscheiding, afscheiding uit de borsten, genitale pruritus, genitale huiduitslag, bekkenpijn, polycystische ovaria, vulvaire stoornis, vulvovaginale last *Algemene aandoeningen en toedieningsstoornissen* Soms: Vermoeidheid, oedeem[6], pijn, pijn op de borst, een warm gevoel, influenza-achtige ziekte, malaise, pyrexie *Onderzoeken* Vaak: Gewichtstoename Soms: Verhoogde bloeddruk, verhoogde lipiden, gewichtsafname [1] inclusief verergering van hoofdpijn en spanningshoofdpijn [2] inclusief verergering van migraine en migraine met aura [3] inclusief verergering van misselijkheid [4] inclusief opgezette buik, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik [5] inclusief verergering van acne [6] inclusief perifeer oedeem Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transient ischaemic attacks (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan. De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten, en worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: - Veneuze trombo-embolische stoornissen - Arteriële trombo-embolische stoornissen – Hypertensie – Levertumoren – Depressie - Optreden of verslechtering van aandoeningen waarvoor het verband met het gebruik van combinatie-OAC's niet doorslaggevend is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, uterusmyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht – Chloasma - Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen de onderbreking van het gebruik van combinatie-OAC's vereisen totdat de markers van de leverfunctie genormaliseerd zijn - Bij vrouwen met hereditair angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen de symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren De frequentie van de diagnose van borstkanker is zeer lichtjes verhoogd bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal klein ten opzichte van het globaal risico van borstkanker. Het causaal verband met het gebruik van combinatie-OAC's is niet bekend. Voor meer informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden - **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, - **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** BE469475 **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Datum van herziening van de tekst: 11/2017.

BE/SEAS/15/0008(2)/TevaPharma/01.2018

WOORD VOORAF

Veel handen maken minder werk

Toenga De Vos

Bart Vergauwe

Collega's,

Wellicht herinneren jullie zich nog levendig dat moment enkele jaren geleden of een eeuwigheid terug. Dat moment waarop je thuis rond de tafel bij je ouders, grootouders of andere familieleden en vrienden vertelde dat je geneeskunde zou studeren. Het werd misschien wat stil rond de tafel maar enkele fragiele seconden later was de lucht al zwanger van verwachting en opwinding. Want een arts in de familie, dat werd altijd geappreciëerd. Maar wat nog veel belangrijker was; het zou lonen. Na een lange studie waarin vele jaren geen of niet genoeg geld verdiend wordt, lag de weg open naar een boeiend en gevuld leven. Naar een carrière zonder weerga. Een bloeiende en groeiende praktijk. Aan het einde van de rit zouden alle jaren van studie en uitgesteld werkleven beloond worden met een gegarandeerde job én werkzekerheid. Werkzekerheid, dat mag wel na die vele jaren studie en specialisatie.

De dag van vandaag lijken deze verwachtingen echter meer en meer ijdele hoop te worden. Jaar na jaar zien we meer en meer jonge collega's afstuderen in verschillende disciplines die veel moeite hebben om werk te vinden. Voor sommigen onder hen bleek die zoektocht zelfs helemaal tevergeefs. Dé reden voor ons om ons oor te luister te leggen bij de assistenten, jonge gynaecologen en materniteiten over heel Vlaanderen. De resultaten van onze enquête, voorgesteld op het recente colloquium Ethiek en Economie, zijn ontluisterend.

De komende vijf jaar zijn er in Vlaanderen slechts 91 vacatures voor niet minder dan 187 ASO's. Dit zijn de harde cijfers. De helft van de huidige assistenten zal niet binnen het jaar een job

GV350N

GUNAÏKEIA
10 nummers per jaar
(speciale edities inbegrepen)

Officieel tijdschrift

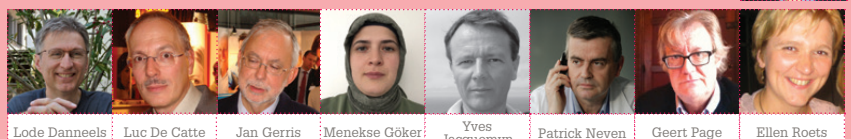
Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Koninklijke Belgische Vereniging voor Gynaecologie en Verloskunde

Gunaïkeia is uitsluitend bestemd voor Gynaecologen en Obstetrici.

REDACTIECOMITÉ:

Hoofdredacteur
Luc De Baene
ldebaene@telenet.be



Lode Danneels | Luc De Catte | Jan Gerris | Menekse Göker | Yves Jacquemyn | Patrick Neven | Geert Page | Ellen Roets

Patrick Puttemans | Hetty Sonnemans | Dirk Timmerman | Herman Tournaye | Joachim Van Keirsblick | Philippe Van Trappen | Johan Van Wiemeersch | Ingrid Witters

kunnen vinden. Met de dubbele cohorte die komend jaar start, lijkt het er trouwens op dat er langzaam maar zeker een verloren generatie van gynaecologen in opkomst is. Het zijn de huidige assistenten die terecht zeer bezorgd zijn. Want wie wil er na 12 jaar studeren nog enkele studiejaren aan breien in afwachting op vast werk? Wie wil een omscholing doen omdat er geen werk is? Een specialist die een reisbureau begint? Het zou zo maar eens werkelijkheid kunnen worden.

Maar het kalf is nog niet volledig verdronken. We moeten de tendens doorbreken. We moeten niet morgen, niet volgend jaar, maar NU nog actie ondernemen. Want het is 5 na 12. Met dit schrijven willen we aan de alarmbel trekken. Wij eisen dat er nu actie ondernomen wordt om de toekomst van iedereen die in opleiding is en komt te verzekeren. Het is aan ons als beroepsgroep om ervoor te zorgen dat alle jonge wolven een zekerheid krijgen op een arbeidsplaats. We moeten en willen de barricaden op om onze jonge collega's van een toekomst te voorzien.

Hoe kan het dat we in deze situatie zijn beland? Hoe komt het dat er de laatste jaren enkel maar meer en meer mensen werden aanvaard? Want wat alles nog schrijnender maakt, is dat we hier niet over een onverwachts fenomeen spreken. Dit is de kroniek van een aangekondigd probleem. De Planningscommissie berekende reeds dat er vanaf 2023 jaarlijks 19 gynaecologen over Vlaanderen mogen afstuderen. In praktijk zijn dat er op heden meer dan 30. En dan proberen we nog niet te denken aan de dubbele cohorte waardoor er om en bij de 60 gynaecologen zullen uitstromen. Moeten we onze collega's die net 12 jaar studie achter de kiezen hebben nog enkele jaren laten aanmodderen of een heroriëntering opdringen?

Het jaarlijkse aantal contingentplaatsen gynaecologie per universiteit is sinds enige tijd behoorlijk scheefgetrokken en weerspiegelt niet meer de huidige verdeling in studentenaantallen. Ook de strijd om zoveel mogelijk opleidingsplaatsen te verwerven én te behouden stuwde de afgelopen jaren het aantal assistenten omhoog. Waar de universiteiten klaarblijkelijk niet bij stilstaan, is dat al die extra handen die ze tijdens de periode van hun assistentschap kunnen gebruiken, ooit op eigen poten terechtkomen. In een wereld waar geen plaats meer voor hen is.

De komende maanden en jaren zijn cruciaal en we moeten zo snel mogelijk met alle partijen rond de tafel zitten om een eensgezinde toekomstplanning te ontwikkelen. Het aantal specialisten dat opgeleid wordt moet conform zijn met de zorgnood die de planningscommissie geeft en afgestemd worden op de vacatures op de arbeidsmarkt. Op korte termijn zijn het echter de universiteiten die een eerste drastische stap kunnen zetten om op termijn deze scheve situatie weer recht te trekken. *Alma mater,* wij rekenen op u!

Toenga De Vos[1] en Bart Vergauwe[2]
1. Gynaecoloog Sint-Elisabeth Zottegem
2. ASO gynaecologie UGent, ASO-vertegenwoordiger VVOG

Exeltis
Rethinking healthcare

IUB™

The IntraUterine Ball

VOOR MEER INFORMATIE
02 842 28 00 - contact.belgium@exeltis.com

Dit is een medisch hulpmiddel. Lees de instructies voor gebruik.

BE-IUB-0717-011-NL-Goedkeuring medische informatie: 07/07/2017
IUB™ is een handelsmerk van OCON Medical Ltd. – www.oconmed.com

INHOUDSTAFEL

3

WOORD VOORAF

Veel handen maken minder werk

Toenga De Vos (Sint-Elisabeth Zottegem) en Bart Vergauwe (ASO-vertegenwoordiger VVOG)

7

Gezinsvorming en beslissingen over donorinseminatie bij lesbische koppels

Sara Somers, et al. (UGent)

15

MOOISTE BEELDCASUS IN DE GYNAECOLOGIE-VERLOSKUNDE

Uterus septatus

Anouk de Bruyn, Koen Clasen, Diane de Neubourg (UZ Antwerpen)

17

Symposium van de GGOLFB, Doornik, 16 maart 2018

Perinatale asfyxie (deel 2)

Verslag van Catherine Galopin en Justine Pinckers

28

VVOG-lentevergadering 2018: namiddagsessie

TOLAC, B.OSS en vaginale stuitbevallingen

Verslag van Anne-Sophie Maryns en Lieselot Deblaere

35

Hooggradige CIN: snijranden of HPV-test na behandeling?

Marc Arbyn (WIV), Jean Gondry (CHU d'Amiens-Picardie)

42

AGENDA

GUNAÏKEIA

Oplage: 2.000 exemplaren

Publicatiedirecteur
Dr. Alex Van Nieuwenhove
a.van.nieuwenhove@rmnet.be
Vaste medewerkers
Dr. Philippe Mauclet

Productie
Nathalie Denys
Eindredactie
Stéphanie Hérion
Publiciteit
Catherine Motte
c.motte@rmnet.be

Verantwoordelijke uitgever
Dr. Vincent Leclercq
Jaarlijks abonnement
€120 (België)

Copyright

reflexion medical network

Varenslaan 6 - 1950 Kraainem - 02/785.07.20 - www.rmnet.be

Alle rechten voorbehouden, inclusief vertalingen, zelfs gedeeltelijk. Verschijnt eveneens in het Frans. De uitgever kan niet verantwoordelijk worden gesteld voor de inhoud van de artikels, die onder de verantwoordelijkheid van de auteurs vallen.

Vanwege de snelle evolutie van de medische wetenschap, is het aan te bevelen de diagnostische richtlijnen en therapeutische aanbevelingen extern te verifiëren.

Gezinsvorming en beslissingen over donorinseminatie bij lesbische koppels

Sara Somers[1], Hanna Van Parys[2], Veerle Provoost[3], Ann Buysse[2], Guido Pennings[3], Petra De Sutter[1]
1. Afdeling voor Reproductieve Geneeskunde, UZ Gent
2. Vakgroep Experimenteel-Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Gent
3. Vakgroep Wijsbegeerte en Moraalwetenschap, Universiteit Gent

Doel: **het beschrijven van de beslissingen die lesbische koppels maken wanneer ze hun gezin vormen door middel van donorinseminatie en het exploreren van de onderhandelingen tussen de biologische en de niet-biologische moeder.**

Methode: **zo'n 18 lesbische ouders werden geïncludeerd (9 biologische en 9 niet-biologische moeders) met minstens één kind van 7 tot 10 jaar oud dat er gekomen is na anonieme donorinseminatie. Semigestructureerde diepte-interviews met koppels werden uitgevoerd bij de participanten thuis of op de Afdeling voor Reproductieve Geneeskunde van het Universitair Ziekenhuis Gent waar de participanten in het verleden waren behandeld. De data werden geanalyseerd door middel van stapsgewijze inductieve thematische analyse (Braun & Clarke, 2006).**

Resultaten: **de lesbische koppels werden geconfronteerd met beslissingen gerelateerd aan twee thema's: de fertiliteitsbehandeling en de organisatie van het gezinsleven. In dit artikel focussen we op drie beslissingen: het al dan niet samen door de behandeling gaan, het aanvaarden van een anonieme spermadonor en het invullen van moeder- en vaderdag. Verschillende beslissingen waren gelinkt aan de heteronormatieve sociale context. De lesbische koppels wilden zich aanpassen om de norm van het gezin met een vader en een moeder zo dicht mogelijk te benaderen.**

Conclusie: **heteronormativiteit en de genetische link tussen ouder en kind spelen een rol in het nemen van beslissingen rond ouderschap bij lesbische koppels die een gezin vormen door middel van donorinseminatie.**

INLEIDING

Lesbische koppels worden geconfronteerd met unieke beslissingen boven op de beslissingen die alle (wens)ouders moeten nemen (1-13). Hoewel voorgaand onderzoek deze beslissingen reeds heeft bestudeerd, plaatst dit artikel de pertinente vragen van deze koppels op een rijtje en voegt het inzichten toe door de exploratie van drie beslissingen die in de literatuur weinig aandacht krijgen: Gaan we samen door de behandeling? Gaan we akkoord met anonieme spermadonatie? Wie wordt er gevierd op moederdag? Bovendien focussen we op de onderhandelingen over deze beslissingen tussen de biologische en de niet-biologische moeder op het moment dat het gezin gevormd werd door middel van donorinseminatie. Welke beslissingen moeten deze ouders nemen, hoe maken ze ze en speelt het verschil in genetische link een rol (14)?

Deze studie maakt deel uit van een interdisciplinair kwalitatief onderzoeksproject dat bio-ethische, psychologische en medische aspecten van medisch begeleide voortplanting bestudeert. Het project werd opgezet om de betekenis van genetisch en niet-genetisch ouderschap te onderzoeken voor gezinnen die een beroep deden op medisch begeleide voortplanting.

METHODOLOGIE

> MATERIALEN EN METHODE

Er werden 9 lesbische koppels (18 vrouwen) geïncludeerd via de Afdeling voor Reproductieve Geneeskunde van het

Universitair Ziekenhuis (UZ) Gent. De inclusiecriteria waren: tussen 2002 en 2005 bevallen zijn van een eerste kind na donorinseminatie met anoniem donorsperma (geen partnerdonatie), de Belgische nationaliteit hebben en Nederlandstalig zijn. We excludeerden koppels waarvan beide partners een kind hadden gedragen om te kunnen focussen op de betekenis van de aan- of afwezigheid van een genetische link tussen moeder en kind. De counselor van de afdeling (die contact had met de participanten op het moment van de fertiliteitsbehandeling) contacteerde 15 koppels om er 9 te kunnen includeren.

Tussen oktober en december 2012 werden semigestructureerde diepte-interviews met koppels afgenomen door de twee psychologen van het onderzoeksteam. De interviews vonden plaats op de locatie die de participanten verkozen: thuis (8 koppels) of op de Afdeling voor Reproductieve Geneeskunde van het UZ Gent (1 koppel).

De data werden geanalyseerd door middel van stapsgewijze inductieve thematische analyse (15). Om de validiteit en betrouwbaarheid van onze studie te verhogen, werd een auditingproces uitgevoerd. De eerste auteur werkte een conceptueel kader uit en op verschillende momenten tijdens de data-analyse werden de tweede en derde auteur gevraagd om dit te bekritiseren. Zij gaven feedback totdat consensus werd bereikt (16).

Het onderzoek werd goedgekeurd door het ethisch comité van het UZ Gent en de anonimiteit van de participanten werd te allen tijde gegarandeerd. De participanten gaven hun schriftelijke geïnformeerde toestemming op het moment van het interview.

In dit artikel verwijzen we naar de ouder met een genetische link met het kind als de biologische moeder. De andere ouder is de niet-biologische moeder.

> HET JURIDISCHE KADER IN BELGIË

In België werd het juridische kader voor medisch begeleide voortplanting geïnstalleerd in 2007. Zowel anonieme als bekende donatie is mogelijk. Bekende donatie is mogelijk als zowel de donor als de acceptor ermee akkoord gaan om bekend te zijn voor elkaar. Echter, op de afdeling waar de studie plaatsvond, was anonieme spermadonatie de regel; bekende donatie werd niet voorgesteld als een standaardoptie.

Ontvangers die kiezen voor anonieme donatie krijgen geen informatie over hun donor; er wordt geen donoridentificatienummer gegeven. In het geval van anonieme spermadonatie mogen wensouders echter hun voorkeuren opgeven voor enkele fenotypische kenmerken: haarkleur, kleur van de ogen, lengte en bloedgroep.

Sinds 2003 mogen mensen van hetzelfde geslacht met elkaar trouwen in België. Sinds 2006 kan de niet-biologische moeder in een lesbisch koppel de juridische rechten als ouder krijgen als ze de adoptieprocedure succesvol doorloopt (17). Aangezien de participanten in onze studie behandeld werden tussen 2002 en 2004, was deze optie nog niet voorhanden op het moment dat hun eerste kind geboren werd. In januari 2015 veranderde het juridische kader opnieuw en kregen niet-biologische moeders dezelfde status als vaders

Tabel 1:
Overzicht van de beslissingen.

Thema	Beslissingen
De fertiliteitsbehandeling als een eerste stap in het vormen van een gezin	a. Willen we ouders worden? b. Wie wordt de biologische moeder? c. Waar gaan we naartoe voor de behandeling? d. Gaan we akkoord met anonieme spermadonatie? e. Hoe bepalen we het fenotype van de donor? f. Gaan we samen door de behandeling?
De organisatie van het gezinsleven	a. Gaan we het kind borstvoeding geven? b. Hoe gaan we de taken en rollen verdelen? c. Hoe gaan we ons als ouder noemen? d. Welke familienaam zal het kind dragen? e. Wie wordt er gevierd op moederdag? f. Hoe kunnen we de juridische status van de niet-biologische ouder vrijwaren?

in een heteroseksuele relatie. Dit betekent dat adoptie niet langer nodig is. Volgens deze wet kan een niet-biologische moeder een kind erkennen dat geboren werd voor 2015 (voor de goedkeuring van deze wet) als ze het kind ondertussen nog niet geadopteerd had (18).

RESULTATEN

De lesbische koppels vermeldden verschillende beslissingen waarmee ze geconfronteerd werden wanneer ze praatten over het vormen van een gezin door middel van donorconceptie (zie **Tabel 1** voor een overzicht).

We gaan dieper in op drie beslissingen die in de literatuur weinig aandacht krijgen ("Gaan we samen door de behandeling?"; "Wie wordt er gevierd op moederdag?") of onvoldoende inzichten verschaffen ("Gaan we akkoord met anonieme spermadonatie?").

> GAAN WE SAMEN DOOR DE BEHANDELING?

Voor de meeste koppels was het belangrijk om samen door de behandeling te gaan. Ze organiseerden hun agenda zo dat beide partners aanwezig konden zijn tijdens de verschillende bezoeken aan het ziekenhuis. Als het niet mogelijk was om samen door alle fases te gaan, was dit te wijten aan praktische redenen gerelateerd aan hun werk of de zorg voor andere kinderen in het gezin. Van de 9 negen koppels gingen er 4 altijd samen naar het ziekenhuis, ook al moest de niet-biologische partner een dag vrij nemen of was het "een hele rompslomp". De koppels kozen ervoor om samen op consultatie te gaan om verschillende redenen. Lauren (biologische moeder) legde uit dat dit hen in de mogelijkheid stelde om de behandeling samen te ervaren en om de vrij technische procedures menselijk te maken. Voor Anni en Martha was het belangrijk om samen door de behandeling te gaan omdat de zwangerschap een gezamenlijk project was:

Martha (biologische moeder): "Zelfs met twee naar Gent gaan, daar is eigenlijk nooit iets van gezegd geweest, maar dat was de normaalste zaak van de wereld. Ge doet dat als koppel. 'k Zou dat niet geapprecieerd hebben, moest ze gezegd hebben: Ga maar, he. Dan zou 'k gezegd hebben: Hey, we gaan er wel met twee voor, he."

Rose (biologische moeder) verwees naar de behandeling als de eerste keer dat zij en haar partner ver van elkaar stonden: ze konden de behandeling niet op dezelfde manier ervaren omdat zij de enige was die de behandeling fysiek onderging. Samen door de behandeling gaan, was een manier om met dit verschil om te gaan. Ze stond erop dat haar partner aanwezig was, op zijn minst op het moment van de inseminatie.

Verschillende koppels spraken over de inseminatie als een belangrijk moment tijdens de behandeling. Ze ervoeren dit moment op verschillende manieren. Enkele koppels vermeldden dat de niet-biologische moeder de mogelijkheid werd geboden om het sperma in te spuiten. Nicole en Angela beschreven dit als "tof" en "fantastisch" en ze grapten erover bij hun mannelijke vrienden: "Hey, ik kan ook mijn vrouw zwanger maken". Voor Jill (niet-biologische moeder) was het belangrijk om aanwezig te zijn op het moment van de inseminatie omdat ze deel wilde uitmaken van het hele proces. Ze voelde ze zich meer betrokken als partner omdat ze het "meegemaakt heeft vanaf het moment dat het een zaadje was tot wie hij nu is". Dat maakte het mogelijk dat ze zich vergeleek met een mannelijke partner in een heteroseksueel koppel.

Dit is in tegenstelling met het feit dat de inseminatie voor Martha gewoon deel uitmaakte van de behandeling. Ze wilde er geen "hele heisa" rond maken. Eén koppel weigerde om de inseminatie zelf te doen omdat ze dat moment niet wilden "romantiseren".

> GAAN WE AKKOORD MET ANONIEME SPERMADONATIE?

De beslissing om een anonieme spermadonor te aanvaarden, lag voor de hand bij alle koppels, aangezien ze ervan overtuigd waren dat bekende donatie meer nadelen had. Ze gaven vier redenen om voor een anonieme donor te kiezen. Alle redenen waren

gerelateerd aan het beschermen van een persoon of een institutie: bescherming van het gezin, de niet-biologische moeder, het kind of de donor. Een anonieme donor was in vergelijking met een bekende donor gemakkelijker op afstand te houden. Op die manier werd het gezin beschermd: er was geen derde ouder in het gezin, de donor kon geen rechten of kinderen opeisen en de kinderen konden geen contact opnemen met de donor. Ten tweede werd een bekende donor door een aantal koppels gezien als een bedreiging van de positie van de niet-biologische moeder omdat hij een genetische link had met het kind (en die ontbrak tussen de niet-biologische moeder en het kind). Ten derde werd anonieme donatie ook gekozen in het belang van het kind: om hem/haar een positief beeld van de donor te laten creëren; om hem/haar te beschermen voor teleurstelling (bv. omdat een bekende of identificeerbare donor elk contact kan weigeren) en om kinderen in een duidelijke gezinssituatie te brengen die verschillende opties uitsluit, zoals de mogelijkheid tot toekomstig contact met de donor.

Eén koppel verwees naar het belang van de donor en onthief hem van eender welke vorm van verplichting.

Nicole (biologische moeder): "Hij betekent veel, maar we vinden het ook wel goed dat hij anoniem is. Hij heeft geen verplichting tegenover ons en wij verwachten dat niet. Dat is echt een bewuste keuze van ons geweest om te werken met donorsperma. En wij verwachten daar eigenlijk niets van, he."

> WIE WORDT ER GEVIERD OP MOEDERDAG?

Ook latere beslissingen kwamen ter sprake, zoals hoe moeder- en vaderdag zouden worden ingevuld. Op moeder- en vaderdag geven kinderen aan hun ouders een cadeau dat ze gekocht hebben of gemaakt hebben op school. Aangezien de ouderparen in onze studie uit twee moeders bestonden in plaats van uit een moeder en een vader, vormde de invulling van moeder- (en vader)dag een uitdaging voor hen. Tijdens het interview brachten 7 koppels dit thema spontaan aan. Voor de meeste koppels leek het evident dat de biologische moeder gevierd werd op moederdag. Geen van de niet-biologische moeders maakte aanspraak op deze dag of vond dat ze evenveel recht had om op moederdag gevierd te worden. Op die manier plaatsten de niet-biologische moeders in onze steekproef zichzelf – in vergelijking met hun partners – op de achtergrond.

Voor sommige niet-biologische moeders was vaderdag heel belangrijk, terwijl anderen deze dag toewezen aan een significante andere "vaderfiguur" (bv. grootvader of peter). De niet-biologische moeders die gevierd werden op vaderdag, apprecieerden de inspanning die de leerkrachten deden enorm.

(Liz, niet-biologische moeder): "In plaats van dat er 'papa' op staat, dan knippen ze iets speciaal uit voor moeke."

(Martha, biologische moeder): "Ja, en er zijn veel juffen die, als ze nu een rijmke hebben met 'papa' of zo, die dat echt weg doen en er 'mams' bij zetten. Of gewoon doorstrepen en 'mams' schrijven. Maar allez, dat ge echt wel weet van, ze houden er wel rekening mee".

De niet-biologische ouder stelde zich veeleer afwachtend op en liet het afhangen van de school of zij al dan niet gevierd werd.

Voor de ouders leek het belangrijk om hun kind niet te belasten door het twee cadeaus te laten maken op moederdag terwijl alle andere kinderen er maar één moesten maken. Sommige koppels namen een ondergeschikte positie aan ten opzichte van de school.

Rose (biologische moeder): "Gelijk van moeder- en vaderdag ook. We hebben ze altijd laten doen op school. En als ze 't vragen, is 't zoiets van: Zie wel, wat het best uitkomt. Waar ze zich goed bij voelen."

DISCUSSIE & CONCLUSIE

Deze studie beschrijft het nemen van beslissingen in lesbische koppels die een gezin vormden via donorinseminatie. De idee achter gametendonatie is dat niet-biologische ouders evenzeer ouders zijn als biologische ouders; de genetische link tussen ouder en kind is geen voorwaarde voor ouderschap. Echter, wij vonden verschillende indicaties dat de genetische link tussen ouder en kind een rol speelt in het nemen van beslissingen rond ouderschap. Daarnaast kunnen de beslissingen ook binnen een heteronormatieve sociale context begrepen worden: de lesbische ouders in onze studie wilden zich hier over het algemeen aan aanpassen.

Samen door de behandeling gaan, werd gezien als een manier om om te gaan met de ongelijkheid tussen de biologische en de niet-biologische moeder. Terwijl slechts één persoon de behandeling fysiek onderging, ervoeren de koppels in onze studie de beslissing om ouders te worden als een gezamenlijk project. Dit gezamenlijk engagement en deze betrokkenheid kwamen naar voren in de beslissing om samen door alle stappen van de behandeling te gaan. Zoals Nordqvist vonden wij dat de koppels het vooral waardevol vonden om op het moment van de inseminatie samen te zijn. Het feit dat de niet-biologische moeders in de mogelijkheid waren om actief te participeren op dat moment was belangrijk voor een aantal koppels, aangezien het de inseminatie vergelijkbaar maakte met de conceptie in heteroseksuele koppels (19).

De keuze voor een anonieme spermadonor werd gemaakt om het gezin of één van de betrokken partijen (de niet-biologische moeder, het kind en de donor) te beschermen. Voorgaand onderzoek heeft aangetoond dat de keuze voor een anonieme spermadonor een beslissing is die wordt genomen op basis van een kosten-batenanalyse (3, 7, 20). De voordelen van bekende donatie (een kind dat zijn/haar donor kent) wogen niet op tegen de potentiële kosten. De kosten van het hebben van een bekende donor is dat hij een potentiële bedreiging vormt voor het gezin (20). Vooral de niet-biologische moeders in onze studie benadrukten dit punt. Een bekende donor (met een genetische link met het kind) die deel zou uitmaken van het leven van het kind, zou meer rechten krijgen en meer grond hebben om het ouderschap op te eisen dan de niet-biologische moeder die – ook al was ze meer betrokken dan de donor – geen genetische link heeft met het kind.

Als gevolg van het verschil in genetische link maakte de biologische moeder er vaak meer aanspraak op om gevierd te worden op moederdag. Sommige niet-biologische moeders namen er genoegen mee dat ze gevierd werden op vaderdag of dat ze helemaal niet gevierd werden. We benoemden dit als dat de niet-biologische moeder een ondergeschikte

positie innam ten opzichte van haar partner. Ravelingien en collega's verbonden deze positionering met een meer algemene houding van dankbaarheid die lesbische wensouders jegens 'het ziekenhuis' koesterden, aangezien het ziekenhuis hun toestemming gaf om te starten met een fertiliteitsbehandeling (21). Dit komt ook tot uiting in het feit dat verschillende koppels in onze studie zich aanpasten aan de organisatie van de school en hun appreciatie toonden voor inspanningen – hoe klein ook – om de klasactiviteiten rond moeder- en vaderdag aan te passen aan hun gezinssituatie. De inspanningen van de school waren namelijk vaak minimaal zoals het woord 'papa' schrappen en vervangen door 'moeke'.

Deze bevindingen leiden tot belangrijke inzichten voor professionelen betrokken in fertiliteitscounseling door hen bewust te maken van de verschillende beslissingen waar lesbische koppels mee te maken krijgen, zowel op het moment van de behandeling als in het latere leven. Zo kunnen professionelen deze aspecten ter sprake brengen tijdens de counselingsessie. Verder kunnen deze bevindingen de lesbische koppels zelf helpen bij het nemen van beslissingen over het vormen en organiseren van hun gezin.

Toekomstig onderzoek kan zich richten op het nemen van beslissingen in lesbische koppels waarin beide partners een kind gedragen hebben, aangezien beide partners dan een genetische link hebben met minstens één van de kinderen. Ook bij koppels die een beroep doen op partnerdonatie zou het interessant zijn om de verschillende beslissingen en onderhandelingen tussen de ouder die de eicel gaf en de ouder die het kind droeg, te onderzoeken.

Referenties

1. Wojnar D, Katzenmeyer A. Experiences of preconception, pregnancy, and new motherhood for lesbian nonbiological mothers. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2014;43:50-60.
2. Gartrell N, Hamilton J, Banks A, et al. The national lesbian family study: 1. Interviews with prospective mothers. Am J Orthopsychiatry 1996;66:272-81.
3. Touroni E, Coyle A. Decision-making in planned lesbian parenting: An interpretative Phenomenological Analysis. J Community Appl Soc Psychol 2002;12:194-209.
4. Chabot J, Ames B. "It wasn't 'let's get pregnant and go do it'": Decision making in lesbian couples planning motherhood via donor insemination. Fam Relat 2004;53:348-56.
5. Renaud M. We are mothers too: childbearing experiences of lesbian families. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007;36:190-9.
6. Hayman B, Wilkes L, Halcomb E, Jackson D. Lesbian women choosing motherhood: the journey to conception. J GLBT Fam Stud 2015;11:395-409.
7. Almack K. What's in a name? The significance of the choice of surnames given to children born within lesbian-parent families. Sexualities 2005;8:239-54.
8. Reimann R. Does biology matter?: Lesbian couples' transition to parenthood and their division of labor. Qual Sociol 1997;20:153-85.
9. Malmquist A. Women in lesbian relations: construing equal or unequal parental roles? Psychol Women Q 2015b;39:256-67.
10. Goldberg A. The transition to parenthood for lesbian couples. J GLBT Fam Stud 2006;2:13-42.
11. Malmquist A. A crucial but strenuous process: female same-sex couples' reflections on second-parent adoption. J GLBT Fam Stud 2015a;11:351-74.
12. Brewaeys A, Devroey P, Helmerhorst FM, Van Hall EV, Ponjaert I. Lesbian mothers who conceived after donor insemination: a follow-up study. Hum Reprod 1995;10:2731-5.
13. Chapman R, Wardrop J, Zappia T, Watkins R, Shields L. The experiences of Australian lesbian couples becoming parents: deciding, searching and birthing. J Clin Nurs 2012;21:1878-85.
14. Somers S, Van Parys H, Provoost V, Buysse A, Pennings G, De Sutter, P. How to create a family? Decision making in lesbian couples using donor sperm. Sex Reprod Healthc 2017;11:13-8.
15. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. Qual Res Psychol 2006;3:77-101.
16. Hill C, Thompson B, Williams E. A guide to conducting consensual qualitative research. Couns Psychol 1997;25:517-72.
17. Borghs P. Juridische gids over ouderschap. Retrieved from the Çavaria website: http://transgenderinfo.be/wp-content/uploads/ouderschapsbrochure_finaal_0.pdf 2013, accessed 20.11.17.
18. 5 mei 2014 - Wet houdende de vaststelling van de afstamming van de meemoeder (België). Retrieved from http://www.ejustice.just.fgov.be/doc/rech_n.htm, accessed 28.02.16.
19. Nordqvist P. Origins and originators: lesbian couples negotiating parental identities and sperm donor conception. Cult Health Sex 2012;14:297-311.
20. Donovan C, Wilson A. Imagination and integrity: decision-making among lesbian couples to use medically provided donor insemination. Cult Health Sex 2008;10:649-65.
21. Ravelingien A, Provoost V, Wyverkens E, Buysse A, De Sutter P, Pennings G. Lesbian couples' views about and experiences of not being able to choose their sperm donor. Cult Health Sex 2014;17:592-606.

Is screenen voor ovariumkanker zinvol voor asymptomatische vrouwen?

Met om en bij de 14.000 overlijdens per jaar is ovariumkanker de vijfde belangrijkste oorzaak van kankersterfte bij vrouwen in de VS en de belangrijkste oorzaak van sterfte door gynaecologische kankers. Meer dan 95% van de ovariumkankersterfte treft vrouwen vanaf de leeftijd van 45 jaar.

De *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) herwerkte haar aanbeveling uit 2012 inzake screening voor ovariumkanker. Concreet reviewde de USPSTF de evidentie waarover we vandaag beschikken inzake voor- en nadelen van screening voor ovariumkanker in asymptomatische vrouwen zonder gekend hoog risico op ovariumkanker. Een hoog risico lopen bijvoorbeeld vrouwen met bepaalde erfelijke kankersyndromen die het risico op ovariumkanker verhogen. Uitkomsten waarvoor de onderzoekers in het bijzonder aandacht hadden, waren de ovariumkankersterfte, levenskwaliteit, valspositieve diagnoses, het uitvoeren van heelkunde, het optreden van complicaties na heelkunde en de psychologische effecten van screening.

De USPSTF kwam tot de bevinding dat screening voor ovariumkanker de ovariumkankersterfte niet terugdringt. Voorts vond USPSTF evidentie voor het feit dat leed veroorzaakt door screening voor ovariumkanker substantieel kan zijn, met onder meer het onnodig overgaan tot heelkunde bij een aantal vrouwen die geen kanker hebben. Rekening houdend met het uitblijven van winst inzake sterfte door screening en de matige tot substantiële last in het geval van een valspositief screeningresultaat gevolgd door heelkunde, besluit de USPSTF met behoorlijke overtuiging dat de nadelen van screening voor ovariumkanker opwegen tegen de voordelen en dat de nettobalans winst versus veroorzaakt leed negatief is. De USPSTF raadt derhalve screening voor ovariumkanker af in asymptomatische vrouwen. Deze aanbeveling heeft betrekking op asymptomatische vrouwen zonder bekende erfelijke kankersyndromen met een verhoogd risico om ovariumkanker te ontwikkelen.

De USPSTF wijst er evenwel op dat artsen bij het nemen van klinische beslissingen met meer factoren rekening houden dan louter evidentie. Behandelende artsen dienen op de hoogte te zijn van de bestaande evidentie, maar het is goed dat ze geïndividualiseerde beslissingen nemen op maat van de specifieke patiënt, rekening houdend met de specifieke situatie.

US Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018;319(6):588-94.

Hypertherme intraperitoneale chemotherapie en ovariumkanker

In de meerderheid van de gevallen wordt de diagnose pas gesteld in een gevorderd ziektestadium met reeds aantasting buiten de eierstokken naar het peritoneum. De meest doeltreffende behandeling in dit gevorderd ziektestadium berust op heelkunde gevolgd door zes cycli intraveneuze chemotherapie met carboplatine en paclitaxel. Een alternatief omvat cytoreductieve heelkunde na drie cycli chemotherapie.

Intraperitoneaal toegediende chemotherapie kan de uitkomsten verbeteren door een efficiëntere eliminatie van residuele microscopische peritoneale ziekte dan intraveneus toegediende chemotherapie. Intraperitoneale chemotherapie kan worden toegediend onder hypertherme omstandigheden (HIPEC). Hyperthermie bevordert de penetratie van de chemotherapie op het peritoneale oppervlak, verhoogt de gevoeligheid van de tumorcellen voor chemotherapie, bevordert apoptose en heeft een cytotoxisch effect. Toevoegen van HIPEC aan cytoreductieve heelkunde in de behandeling van ovariumkanker is haalbaar, maar de efficaciteit ervan is nog onvoldoende aangetoond.

Willemien van Driel en collega's publiceren in the *New England Journal of Medicine* de resultaten van een gerandomiseerde, open label, fase III-studie die naging of toevoegen van HIPEC aan cytoreductieve intervalheelkunde de uitkomsten effectief verbetert bij vrouwen onder neoadjuvante chemotherapie voor epitheliale ovariumkanker in stadium 3. Voor deze studie includeerden de onderzoekers 245 vrouwen met minstens stabiele ziekte na drie cycli carboplatine en paclitaxel. Ze kregen cytoreductieve intervalheelkunde met of zonder HIPEC. Randomisatie gebeurde op het moment van heelkunde.

Drie bijkomende cycli carboplatine en paclitaxel werden postoperatief toegediend. Het primaire eindpunt was de recidiefvrije overleving. Secundaire eindpunten waren de totale overleving en het profiel van neveneffecten. De *intention-to-treat*-analyse toonde events van terugval of overlijden bij 110/123 vrouwen (89%) na cytoreductieve heelkunde zonder HIPEC (heelkundegroep) en bij 99/122 (81%) in de groep die ook HIPEC kreeg (heelkunde + HIPEC-groep) (p = 0,003). De mediane terugvalvrije overleving bedroeg in beide groepen respectievelijk 10,7 maanden en 14,2 maanden. Na een mediane follow-up van 4,7 jaar waren in beide groepen respectievelijk 76 (62%) en 61 (50%) vrouwen overleden (p = 0,02). de mediane totale overleving bedroeg in beide groepen respectievelijk 33,9 maanden versus 45,7 maanden. Het percentage patiënten met neveneffecten van graad 3 of 4 was vergelijkbaar in beide groepen.

van Driel en haar team besluiten dat toevoegen van HIPEC aan cytoreductieve heelkunde bij vrouwen met epitheliale ovariumkanker in stadium 3 resulteert in een langere terugvalvrije en totale overleving dan heelkunde alleen, en niet gepaard gaat met meer neveneffecten.

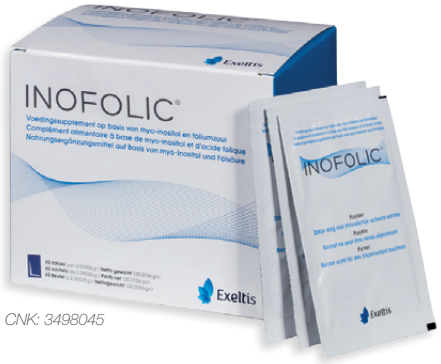
van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2018;378:230-40.

Exeltis
Rethinking healthcare

INOFOLIC®

- herstelt een regelmatige cyclus en stimuleert de ovulatie[1,2]
- heeft een positieve invloed op de follikelrijping[3]
- verbetert significant de kwaliteit van de oöcyten[3,4]
- speelt tevens een rol bij het mogelijk voorkomen van de ontwikkeling van zwangerschapsdiabetes[5,6]

Voedingssupplement met 2 g myo-inositol en 200 µg foliumzuur/zakje.
De aanbevolen dosis: 1 zakje 2x/dag



CNK: 3498045

Referenties :1. Raffone E. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Gynecological Endocrinology, 2010; 26(4): 275–280; **2.** Pedro-Antonio Regidor and Adolf Eduard Schindler; Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study; International Journal of Endocrinology 2016. **3.** Ciotta L. et al.; Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011,15,509-14. **4.** Unfer V. et al.; Myo-Inositol rather than D-Chiro-Inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011,15,452-7. **5.** D'Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Gynecol Endocrinol. 2012 Jun;28(6):440-2; **6.** Matarrelli B Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Jul;26(10):967-72.

BE-INO-0917-008-NL-Goedkeuring medische informatie: 02/10/2017
Exeltis Belgium bvba | Troonstraat, 4 | 1000 Brussel - België | **www.exeltis.com**
NUT 3356/1

Cruise door het creools paradijs

Fort de France - Le Marin - Nevis - Virgin Gorda -
Saint Barth - Anguilla - Saint Kitts

8ste Internationaal Algemeen Geneeskundig en Farmaceutisch Symposium

23/11/2018 - 1/12/2018

PROGRAMMA

Vrijdag 23 november 2018

19.00u
OPENING:
Dr. Jean-Marie Massart,
verantwoordelijke arts

Zaterdag 24 november 2018

18.15u-19.15u
- Rugpijn: wat doen als arts of apotheker?
  Dr. Jean-Yves Maigne,
  Fysische Geneeskunde,
  Hôtel-Dieu de Paris

19.15u-20.15u
- Oro maxillo-faciale disfunctie en link met houding, zwangerschap en slaapapneu
  Orthodontist Sophie Leroy,
  Iris Ziekenhuizen Zuid - Wemmel
  vicepresident iBedsma

Zondag 25 november 2018

18.30u-20.30u
- De gevolgen van fijnstof
  Prof. dr. ir. Luc Lambrecht,
  internist Gent, ex-president
  European Health
  Bouwbiologie anno 2018
- Potentiële toxicologische invloedfactoren van woon- en werkomgeving.
  Oorzaken, cumulatieve effecten, symptomen en reductie
  Dhr. Danny Vancoppenolle,
  bouwbioloog IBN - Gent

Maandag 26 november 2018

18.15u-19.15u
- De invloed van de zon op de huid: Hoe herken je de verschillende types huidtumoren?
  Dr. Carla Diegenant,
  dermatologe Lennik
  Dr. Janique Geukens,
  dermatologe Beringen

19.15u-20.15u
- 'Fitness Als Medicijn' in de multidisciplinaire aanpak van chronische aandoeningen binnen en/of buiten de ziekenhuis-setting.
  Dhr. Yves Devos
  Bewegingsdeskundige en auteur van het boek 'Fitness als Medicijn'

Dinsdag 27 november 2018
- Geen symposium

Woensdag 28 november 2018

18.30u-20.30u
- Medico-farmaceutisch overleg (rubriek Ethiek en Economie)
  Apotheker Charles Ronlez,
  Algemene Pharmaceutische Bond

Donderdag 29 november 2018

18.15u-19.00u
- De gezondheid van de arts en de apotheker
  Prof. dr. ir. Luc Lambrecht,
  internist Gent, ex-president van European Health
  Bouwbiologie anno 2018

19.00u-20.15u
- Bescherming van de arts en apotheker in de praktijk (rubriek Ethiek en Economie)
  Dr. Stefaan Deneweth,
  gerechtsdeskundige,
  orthopedisch chirurg - Halle

Verantwoordelijke arts:
Dr. Jean-Marie Massart
(RIZIV 1-23889-77-004)
ACCREDITERING WORDT AANGEVRAAGD

MEDI-SFEER · FarmaSfeer · De SPECIALIST · Frank DEVOS REIZEN

Schrijf u online in: https: https://goo.gl/8dZUHL (https://frankdevosreizen.be/nl-be/achtste-algemeen-geneeskundig-en-farmaceutisch-symposium)

MOOISTE BEELDCASUS IN DE GYNAECOLOGIE-VERLOSKUNDE

Uterus septatus

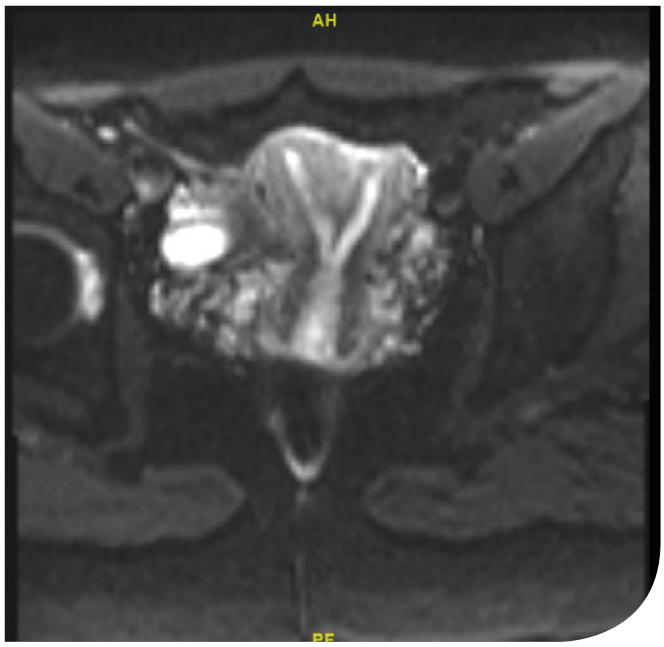
Anouk de Bruyn, Koen Clasen, Diane de Neubourg
Centrum voor reproductieve geneeskunde, UZ Antwerpen

Een 39-jarige patiënte W.X. meldt zich op het centrum voor reproductieve geneeskunde met een recente zwangerschapswens (sinds 6 maanden) met een nieuwe partner. Zij presenteren zich reeds snel wegens een status na vasectomie.

Obstetrisch onthouden we bij patiënte één zwangerschap in het verleden resulterend in een spontaan miskraam rond 8 weken (G1P0A1). Zij heeft een regelmatige cyclus met menstrueel slechts een kleine hoeveelheid bloedverlies.

Ter precisering wordt een echografie uitgevoerd. Deze toont een duidelijke ontdubbeling van het cavum uterinum in dwarse opname. 3D-echografie bevestigt de aanwezigheid van een weefseltussenschot. Differentiaaldiagnostisch denken we aan een uterus septatus versus een uterus bicorporealis. Een MRI-bekken wordt aangevraagd dewelke een septum aantoont met een kort dun fibreus gedeelte proximaal in de uteriene caviteit (met een lengte van 8mm) doch voornamelijk een dik musculair gedeelte naar de fundus toe (lengte van 18mm) (**Figuur 1**).

Figuur 1:
MRI klein bekken met visualisatie van een uterus septatus.

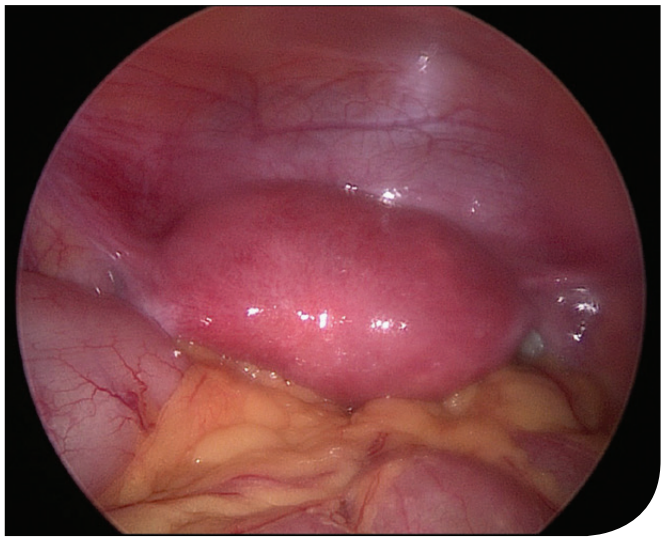


Bij haar partner werd ondertussen peroperatief vastgesteld dat er geen vaso-vasostomie kon worden uitgevoerd wegens een zeer laag aangelegde vasectomie in het verleden. Bijgevolg werd bilateraal een TESA-procedure uitgevoerd.

Ondanks beperkte informatie in de literatuur is er toch een voorkeur voor het behandelen van een uterus septatus in deze situatie. In een retrospectieve studie wordt de aanwezigheid van een septum gecorreleerd met een lagere zwangerschapsratio en een lager aantal levende geboortes indien men gebruik moet maken van IVF of ICSI (1).

Een laparoscopie en hysteroscopie worden gepland ter verdere exploratie. Laparoscopisch zien we een brede uterus met centraal een minimale indentatie (**Figuur 2**). Hysteroscopisch zien we een septum dat praktisch tot aan het os internum van de cervix reikt (**Figuur 3**). Door middel van een

Figuur 2:
Laparoscopisch beeld: fundus uteri met een minimale centrale indentatie.



G2133N

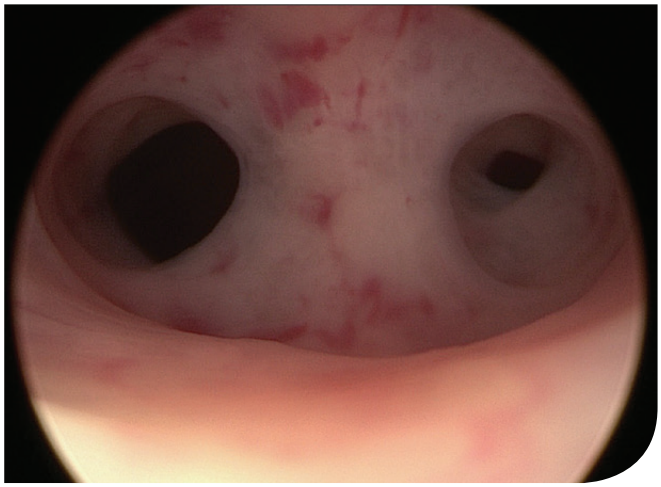
werkhysteroscoop wordt het septum gelyseerd totdat er in het onderliggende weefsel vascularisatie en spiervezels verschijnen. In totaal wordt ongeveer 40% van het septum verwijderd.

De ESHRE/ESGE-classificatie van 2013 geeft een leidraad weer om uterusanomaliën van elkaar te onderscheiden (**Figuur 4**) (2). Om het onderscheid te maken tussen een uterus septatus en uterus bicorporealis kijken we vooral naar de diepte van de externe indentatie. In onze casus gaat het bijgevolg over een uterus septatus.

Echografische controle tijdens de postoperatieve raadpleging (twee maand na de ingreep) toont een opmerkelijk verschil in de vorm van de uteriene caviteit, met enkel nog een beperkt partieel septum.

Referenties
1. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. Reprod Biomed Online 2010;21:700-5.
2. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod 2013;28(8):2032-44.

Figuur 3:
Hysteroscopisch beeld: septum tot net voor het ostium internum van de cervix.



Figuur 4:
De ESHRE/ESGE-classificatie van 2013.

Symposium van de GGOLFB,
Doornik, 16 maart 2018

Perinatale asfyxie (deel 2)

Verslag van Catherine Galopin en Justine Pinckers

Het eerste congres onder het voorzitterschap van Patrick Emonts was gewijd aan perinatale asfyxie, een probleem waar alle verloskundigen vaak mee te maken krijgen.

METING VAN HET LACTAATGEHALTE AAN DE SCHEDEL

> *Charlotte De Gelas (UMC Sint-Pieter)*

Charlotte De Gelas presenteerde de eerste resultaten van een studie die aan het UMC Sint-Pieter wordt uitgevoerd, over meting van het lactaatgehalte aan de schedel. De groep van het UMC Sint-Pieter heeft zich specifiek materiaal aangeschaft en heeft een nieuw protocol ingevoerd voor meting van het lactaatgehalte aan de schedel. Ze is voor haar studie uitgegaan van de drempelwaarden voor lactaat die in de literatuur worden vermeld (**Tabel 1**). De studie wordt uitgevoerd om na te gaan welke cardiotocogrammen (CTG) een hoger risico of foetale acidose tijdens de arbeid inhouden en om het effect van meting van het lactaatgehalte op het aantal keizersnedes te evalueren. De metingen werden uitgevoerd als het cardiotocogram verdacht of abnormaal was, maar niet met code rood.

De eerste fase is een prospectieve, observationele studie: bij de patiënten bij wie de monitoring tijdens de arbeid niet geruststellend is en die beantwoorden aan de inclusiecriteria, wordt bloed afgenomen aan de schedel van de foetus. De tweede fase is een retrospectieve studie: ervaren verloskundigen analyseren de cardiotocogrammen waarbij bloed werd afgenomen, en delen die in volgens de FIGO-criteria. De analyse gebeurt op het cardiotocogram dat werd afgenomen tijdens het laatste uur voor de bloedafname.

De inclusiecriteria zijn: zwangerschap met minstens 37 weken amenorroe, verdacht of pathologisch cardiotocogram volgens de FIGO-classificatie, eenlingzwangerschap, hoofdligging en geen contra-indicatie voor bloedafname.

De groep analyseert de correlatie tussen foetale acidose (gediagnosticeerd door meting van het lactaatgehalte) en de verschillende cardiotocogrammen. De groep onderzoekt ook het aantal keizersnedes en instrumentele bevallingen uitgevoerd wegens afwijkingen bij het cardiotocogram en vergelijkt die cijfers met de cijfers van de periode voor meting van het lactaatgehalte aan de schedel.

De eerste resultaten bij 98 patiënten zijn bemoedigend. De bloedafname verloopt vlot,

G2128N

Tabel 1:
Normale en pathologische pH en lactaatgehalte volgens de FIGO (2015).

	Normal	Intermediate	Abnormal
pH	> 7.25	7.20-7.25	< 7.20
Lactate	< 4.2	4.2-4.8	> 4.8
Attitude	No further action usually required, but if CTG remains grossly abnormal, repeat FBS 60 min.	Measures to improve fetal oxygenation, and if CTG pattern persists or worsens, repeat FBS 20-30 min.	Actions towards normalization of the CTG pattern or rapid delivery

Lactate values need to consider the apparatus used for measurement.
After 3 normal results, consideration of further testing is rarely needed.

Tabel 2:
Het biofysische profiel.

NST	Reactive: 2 points Nonreactive: 0 point	Management
Fetal breathing movement	At least one episode of breathing movement for 30 seconds: 2 points	10 out of 10 or 8 out of 10: normal test
Fetal movement	3 or more discrete body movements: 2 points	6 out of 10: equivocal test, should be repeated within 24h
Fetal tone	1 or more flexion/extension movements of extremity or hand: 2 points	4 out of 10: abnormal test, should prompt delivery if > 32 weeks; if < 32 weeks, individualize based on provider judgment
Amniotic fluid volume	Deepest vertical pocket of at least 2cm: 2 points	2 out of 10: abnormal test, deliver immediately

Duration of test: 30 minutes

de meting is gemakkelijk te reproduceren en de techniek kan snel worden aangeleerd. Er bestaat een correlatie tussen de verschillende cardiotocogrammen en het lactaatgehalte aan de schedel, en dat geldt vooral voor pathologische tracés. Als de monitoring pathologisch is en het lactaatgehalte geruststellend, kan in een aantal gevallen worden afgezien van een keizersnede. Op een totaal van 38 pathologische tracés was het lactaatgehalte gemeten aan de schedel 30 keer geruststellend. Uit de resultaten blijkt dat 10 van die 30 patiënten gewoon via natuurlijke weg bevallen zijn, dat er bij 5 een zuignap werd gebruikt en dat er slechts bij 15 patiënten een keizersnede werd uitgevoerd (bij 7 patiënten was dat echter niet wegens foetale hartritmestoornissen).

Bij vergelijking van het aantal keizersnedes wegens foetale hartritmestoornissen voor en na invoering van meting van het lactaatgehalte aan de schedel werd een statistisch significante daling vastgesteld van het aantal keizersnedes dat werd uitgevoerd wegens foetale hartritmestoornissen tijdens de arbeid, zonder stijging van het aantal gevallen van neonatale asfyxie.

De conclusie van Charlotte De Gelas luidt dan ook dat de eerste resultaten van de studie bemoedigend zijn en dat de verloskundigen tevreden zijn over meting van het lactaatgehalte aan de schedel.

PREVENTIE VAN PERPARTALE ASFYXIE

> *Frédéric Debiève (UCL)*

Frédéric Debiève legde uit dat je asfyxie op 3 niveaus kunt voorkomen: tijdens de zwangerschap en tijdens en na de bevalling.

> PRENATALE SURVEILLANCE

Het belangrijkste is om risicozwangerschappen op te sporen. Daarvoor moet je altijd zoeken naar medische comorbiditeit: diabetes, hypertensie, lupus, obesitas, nierlijden, enz. De beste methode om het risico op placentaire insufficiëntie in te schatten, is het berekenen van het biofysische profiel van de baby (**Tabel 2**).

Je moet ook voor ogen houden dat bepaalde aandoeningen bijzonder gevaarlijk zijn voor de foetus:

- intra-uteriene groeiachterstand (risico op overlijden van de foetus: 1,5% indien < P10; 2,5% indien < P5);
- zwangerschapscholestase;
- postterme baby: de neonatale morbiditeit en mortaliteit stijgen (de incidentie van hyaliene membranen stijgt weer na 40 weken amenorroe en na 41 weken amenorroe stijgt het aantal baby's met een geboortegewicht > 4.500g sterk, en ook de maternale morbiditeit stijgt (10% meer keizersnedes na 41 weken zwangerschap dan na 40 weken zwangerschap).

Een tweelingzwangerschap houdt een hoger risico in, vooral als het gaat om een monochoriale tweeling. Om het risico op

complicaties te verkleinen, is het volgens Frédéric Debièvе belangrijk om een monochoriale tweeling ter wereld te brengen na hoogstens 36 weken amenorroe en een bichoriale tweeling na uiterlijk 37 weken amenorroe.

Het is nooit bewezen dat er vaker een keizersnede wordt uitgevoerd bij inductie van de arbeid. Er is weinig gepubliceerd over dat onderwerp en er spelen tal van vertekenende factoren mee zoals de BMI, de leeftijd, de Bishop-score en multipariteit.

Verloskundige risicofactoren voor asfyxie zijn:
- placenta praevia en accreta;
- uitgebreide loslating van de placenta;
- baarmoederscheur;
- prolaps van de navelstreng;
- vasa praevia (Benckiser-bloeding);
- vruchtwaterinfectie.

> TIJDENS DE BEVALLING

Perinatale asfyxie is te voorkomen met enkele eenvoudige ingrepen:
- leg de patiënte in linkerzijligging;
- zet de toediening van oxytocine stop en pas eventueel tocolyse toe;
- voer een vruchtwaterinfuus uit;
- corrigeer de bloeddruk bij de moeder als die laag is;
- dien enkel zuurstof toe als de oxigenatie van de moeder abnormaal is.

Wat de wijze van bevalling betreft, is er geen significant verschil in asfyxie tussen een keizersnede en een bevalling met een verloskundig instrument. Je mag echter nooit eerst een forceps plaatsen en daarna een zuignap. Tijdens de bevalling mag je dus niet van instrument veranderen.

Het nut van een wachttijd van hoogstens 30 minuten vooraleer een dringende keizersnede uit te voeren, is enkel bewezen bij een 'crashkeizersnede', een keizersnede die geïndiceerd is wegens een irreversibele oorzaak zoals loslating van de placenta, een baarmoederscheur, uitpuilen van de navelstreng of een cardiorespiratoir arrest van de moeder.

Het verband tussen de duur van bradycardie en de daling van de pH werd enkel in die 4 situaties gevalideerd. Een studie heeft aangetoond dat een verkorting van de tijd tussen de beslissing en de geboorte door coaching van het team de prognose van de pasgeborene verbetert: minder pasgeborenen met een pH < 7,1 en minder neonatale morbiditeit. Bij een preciezere analyse van de gegevens stelt Frédéric Debièvе evenwel vast dat slechts de helft van de patiënten van de coachinggroep in arbeid was en dat de frequentie van algemene anesthesie verdubbeld is.

Obesitas van de moeder zou geen belangrijke rol spelen bij een keizersnede. De duur van de operatie stijgt wel met de BMI, maar de neonatale morbiditeit zou er niet door toenemen.

> NA DE BEVALLING

Een pathologisch-anatomisch onderzoek van de placenta kan interessant zijn om tekenen van placenta-insufficiëntie of chorioamnionitis of een retroplacentair hematoom op te sporen. Zoals andere sprekers hebben uitgelegd, is een analyse van de pH en lactaat op navelstrengbloed ook nuttig. Die parameters hebben een zeer goede negatieve voorspellende waarde.

Volgens Frédéric Debièvе zijn de twee essentiële punten om te onthouden dan ook maximale anticipatie op een situatie die risico inhoudt op asfyxie, en meting van de pH op navelstrengbloed.

KLEURCODES: VOOR- EN NADELEN

> *Florent Bertagna (CH Valenciennes)*

De procedure van kleurcode is een classificatie van de mate van hoogdringendheid van een niet-geplande keizersnede:
- rood: zeer dringend (onmiddellijk levensbedreigend). De tijd tussen de beslissing en de geboorte zou ≤ 15 minuten moeten zijn. Die code wordt gebruikt in tal van situaties:
  - bloeding op placenta praevia;
  - loslating van de placenta (retroplacentair hematoom)
  - uitpuilen van de navelstreng;
  - baarmoederscheur;
  - mislukte extractie via vaginale weg met foetale hartritmestoornissen;
  - foetale bradycardie;
  - eclampsie;
- oranje: dringend (bedreiging op korte termijn). Het ideale interval is ≤ 30 minuten. Het gaat om alle niet-geplande keizersneden die noch code groen noch code rood zijn;
- groen: niet dringend (snelle geboorte noodzakelijk, maar geen bedreiging op korte termijn). Het ideale interval is ≤ 60 minuten. Die code geldt voor elke niet-geplande keizersnede die niet dringend is (bijvoorbeeld cervicale dystocie zonder foetale hartritmestoornissen).

De kleurcode streeft naar een snelle en doeltreffende aanpak van de patiënte dankzij een reeks handelingen waarbij alle betrokkenen een duidelijke rol hebben. De code geeft meteen ook een goed idee van de mate van urgentie. Het is een eenvoudig, maar belangrijk communicatiemiddel, als je weet dat meerdere personen meespelen tussen de beslissing tot keizersnede en de geboorte. Dat voorkomt ook dat onnodige handelingen worden uitgevoerd en dat handelingen meerdere keren worden uitgevoerd of vergeten worden.

Tal van studies hebben aangetoond dat dit hulpmiddel de tijd tussen het nemen van de beslissing en de geboorte verkort. Het interval wordt op alle niveaus korter: aankomst in de operatiekamer dankzij een betere en eenvoudige communicatie, de incisie (niet scheren, snel wassen met betadine, snel plaatsen van een operatieveld en geen installatie van een tafel met instrumenten) en de geboorte via de incisie van Joel-Cohen.

Maar de kleurcode heeft ook beperkingen. Je moet je ook aanpassen volgens het type kraamkliniek (artsen ter plaatse/met wachtdienst, speciaal daarvoor uitgeruste/gewone operatiekamer, enz.). Een ander nadeel is een mogelijk overgebruik van code rood. Dat kan meerdere oorzaken hebben: moeilijk stressmanagement, geen mogelijkheid om tweedelijnsonderzoeken uit te voeren, de medisch-wettelijke aspecten worden almaar belangrijker, in sommige kraamklinieken kan gemakkelijker een procedure code rood worden uitgevoerd (team ter plaatse, specifiek daarvoor uitgeruste operatiekamer). Dat overgebruik houdt ook risico's in, namelijk

een verlies van effectiviteit door demobilisering van het team en meer infectieuze complicaties bij de moeder of complicaties als gevolg van een eventuele algemene anesthesie.

Wat is de bedoeling van een verkorting van de tijd tussen beslissing en geboorte? Is dat de belangrijkste parameter om de toestand van de pasgeborene te verbeteren? De meningen daarover in de literatuur zijn nogal verdeeld. Hoewel het interval korter is geworden, is er geen significant verschil in het aantal opnames op de neonatale intensive care, maar is het aantal pasgeborenen met een apgarscore na 5 minuten < 7 en een arteriële pH < 7,1 wel gedaald.

Ter conclusie benadrukte Florent Bertagna dat de kleurcode een uitstekend communicatiemiddel is, waarmee je de tijd tussen de beslissing en de geboorte kunt verkorten, maar dat moet worden aangepast aan de zorgstructuur. Het is belangrijk het protocol te verspreiden en de uitvoering ervan regelmatig te analyseren om na te gaan of de tijd tussen beslissing en geboorte wordt gerespecteerd en aangepast en of de codes rood gerechtvaardigd zijn. Over alle kraamklinieken heen moet het aantal keizersnedes wegens code rood gelijk zijn aan 1% (en nooit hoger dan 2%), moet de tijd tussen beslissing en geboorte in 90% van de gevallen worden gerespecteerd en moet de kleurcode in minstens 2/3 van de gevallen gerechtvaardigd zijn.

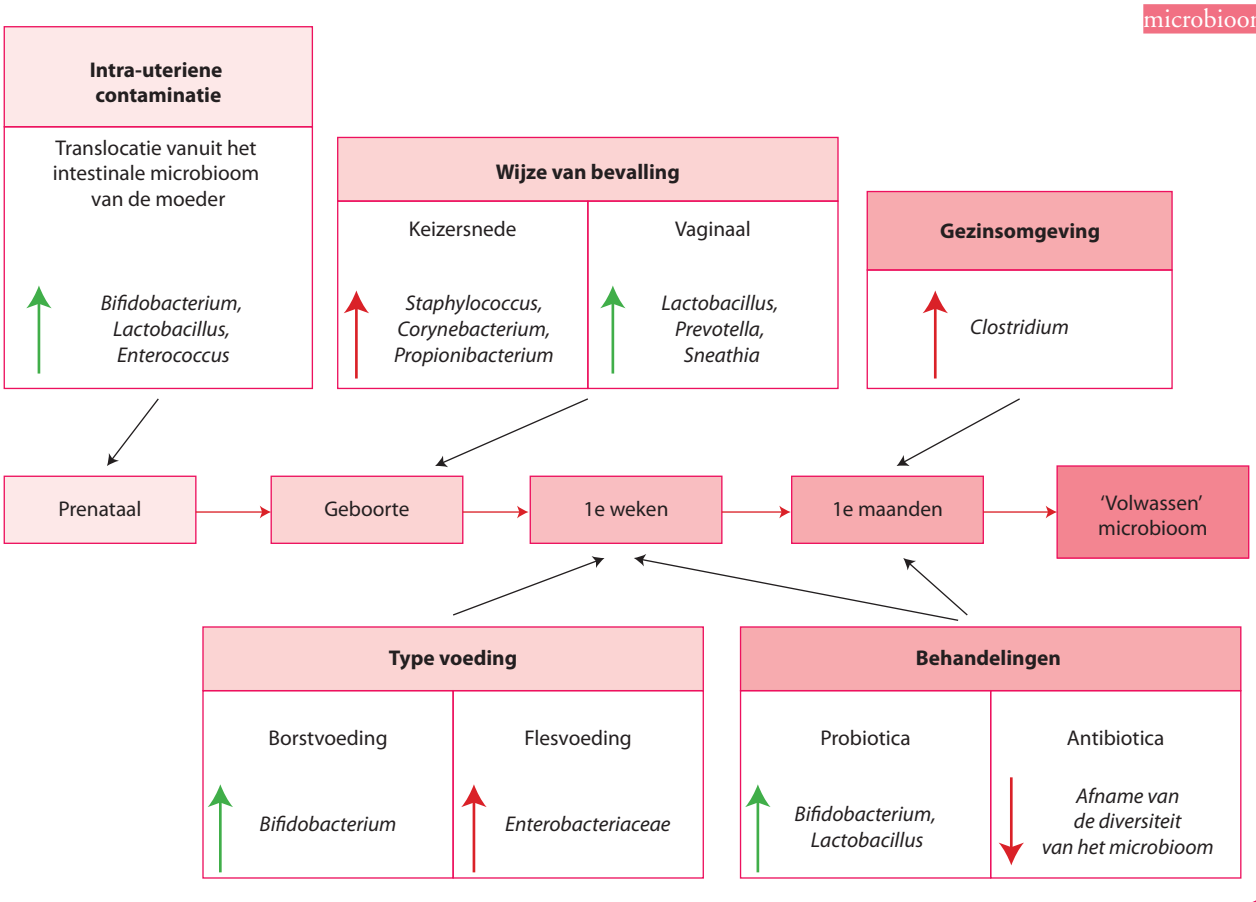
HET MICROBIOOM: VAN VOOR DE BEVRUCHTING TOT DE GEBOORTE

> *Thierry Harvey (Parijs)*

Het microbioom, dat sinds kort ook het tweede brein wordt genoemd, wordt gevormd vanaf de geboorte en zelfs eerder. Het is goed voor 1-3% van het lichaamsgewicht en zit hoofdzakelijk in de darmen, maar ook op het endometrium en in het vruchtwater, ook als de vliezen intact zijn. Het microbioom is al voor de bevruchting belangrijk voor de inplanting van het embryo. Specialisten in medisch begeleide voortplanting hebben daar veel belangstelling voor. Het is immers bewezen dat een flora op het endometrium die overwegend uit lactobacillen bestaat, borg staat voor een betere vruchtbaarheid en een hoger percentage evolutieve zwangerschappen en levende geboortes. Sommige lactobacillen en meer bepaald *Lactobacillus crispatus* zijn sterk actief tegen colibacillen (*Escherichia coli*). *Lactobacillus crispatus* vermindert significant de frequentie van recidief van vaginose tijdens de zwangerschap, een risicofactor voor vroeggeboorte.

De link tussen het microbioom van de vagina en vroeggeboorte werd in 2014 onderzocht door Ljubomir et al., die een monster uit de vagina hebben afgenomen bij asymptomatische vrouwen na 11 tot 14 weken amenorroe. Ze hebben aangetoond dat een flora enkel bestaande uit *Lactobacillus*

Figuur 1:
Factoren die invloed hebben op het microbioom.



	P.P.
3 x	€ 31,64
< 21 jaar	€ 22,64
6 x	€ 57,20
< 21 jaar	€ 39,20

De slimme keuze

IzzyRing®: de anticonceptieve vaginale ring evolueert.

GEEN SPECIALE BEWAARCONDITIES WAT BETREFT TEMPERATUUR*

IzzyRing®
etonogestrel / ethinylestradiol

Naam: IzzyRing 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik. **Samenstelling**: IzzyRing bevat 11,0 mg etonogestrel en 3,474 mg ethinylestradiol. De ring heeft een gemiddelde afgifte van 0,120 mg etonogestrel en 0,015 mg ethinylestradiol per 24 uur, gedurende een periode van 3 weken. Hulpstoffen, zie 6.1*. **Farmaceutische vorm**: Hulpmiddel voor vaginaal gebruik. IzzyRing is een flexibele, transparante en kleurloze tot bijna kleurloze ring met een buitendiameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm. **Therapeutische indicaties**: Anticonceptie. IzzyRing is bestemd voor vrouwen van vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn aangetoond bij vrouwen tussen 18 en 40 jaar. Bij de beslissing om IzzyRing voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en met hoe het risico op VTE met IzzyRing zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) (zie 4.3 en 4.4*). **Dosering en wijze van toediening**: Dosering: Om een anticonceptieve werkzaamheid te verkrijgen, moet IzzyRing worden gebruikt volgens de instructies (zie 'Hoe wordt IzzyRing gebruikt' en 'Hoe te beginnen met IzzyRing'). Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van IzzyRing bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht. Wijze van toediening. Hoe wordt Izzyring gebruikt? De vrouw kan IzzyRing zelf inbrengen in haar vagina. De arts moet de vrouw adviseren hoe ze IzzyRing moet inbrengen en verwijderen. Bij het inbrengen moet de vrouw de houding kiezen die voor haar het meest comfortabel is, zoals rechtstaand met één been opgeheven, hurkend of neerliggend. IzzyRing moet worden samengedrukt en in de vagina worden gebracht tot het comfortabel aanvoelt. De exacte positie van IzzyRing in de vagina is niet bepalend voor het anticonceptieve effect van de ring (zie Afb.1-4). Nadat IzzyRing is ingebracht (zie 'Hoe te beginnen met IzzyRing'), blijft de ring 3 weken onafgebroken in de vagina zitten. Zeg aan de vrouw dat het aan te bevelen is dat ze de aanwezigheid van IzzyRing in de vagina regelmatig controleert (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap). Als IzzyRing per ongeluk wordt uitgestoten, moet de vrouw de instructies volgen in 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest' (zie voor meer informatie ook rubriek 4.4, 'Uitstoting'*). IzzyRing moet na 3 weken gebruik worden verwijderd op dezelfde dag van de week als hij is ingebracht. Na een ringvrij interval van een week wordt een nieuwe ring ingebracht (als IzzyRing bijvoorbeeld op een woensdag werd ingebracht rond 22 u., dan moet de ring drie weken later op woensdag weer worden verwijderd rond 22 u. De volgende woensdag moet een nieuwe ring worden ingebracht). IzzyRing kan worden verwijderd door de wijsvinger onder de ring te haken of door de ring tussen de wijs- en de middelvinger te nemen en hem naar buiten te trekken (Afb. 5). De gebruikte ring moet in het sachet worden geplaatst (buiten het bereik van kinderen én huisdieren houden) en worden verwijderd zoals beschreven in rubriek 6.6*. De onttrekkingsbloeding begint meestal 2-3 dagen na het verwijderen van IzzyRing en het is mogelijk dat die nog niet afgelopen is als de volgende ring moet worden geplaatst.

Haal IzzyRing uit het sachet (Afb. 1).). Druk de ring samen (Afb. 2). Kies de meest comfortabele houding (Afb 3). Breng de ring met één hand in de vagina in (Afb. 4A), indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden. Duw de ring in de vagina tot het comfortabel aanvoelt (Afb. 4B). Laat de ring 3 weken ter plaatse (Afb. 4C). IzzyRing kan worden verwijderd door de wijsvinger onder de ring te haken of door de ring tussen de wijs- en de middelvinger te nemen en hem naar buiten te trekken (Afb. 5).

Hoe te beginnen met IzzyRing: *Geen gebruik van hormonale anticonceptiva in de voorafgaande cyclus*: IzzyRing moet worden ingebracht op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (de eerste dag van haar menstruatiebloeding). De vrouw mag starten op dag 2 tot 5, maar tijdens de eerste cyclus wordt aanbevolen om tijdens de eerste 7 dagen van gebruik van IzzyRing ook een barrièremethode te gebruiken. *Overschakeling van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum*: De vrouw moet IzzyRing ten laatste inbrengen op de dag na haar gebruikelijk tabletvrij of pleistervrij interval of interval met placebotabletten van haar vorige gecombineerd hormonaal anticonceptivum. Als de vrouw haar vorige methode zorgvuldig en correct gebruikt heeft en als het redelijk zeker is dat ze niet zwanger is, mag ze ook op elke dag van haar cyclus overschakelen van haar vorige gecombineerd hormonaal anticonceptivum. Het hormoonvrij interval van de vorige methode mag nooit langer zijn dan aanbevolen. *Overschakeling van een methode op basis van progestagenen alleen (minipil, implantaat of injectie) of van een intra-uterien systeem [IUS] dat progestagenen afgeeft*. De vrouw kan op eender welke dag overschakelen van de minipil (van een implantaat of het spiraaltje [IUS] op de dag van verwijdering, van een injecteerbaar product op het ogenblik dat de volgende injectie moet worden gegeven), maar moet in al die gevallen de eerste 7 dagen van gebruik van IzzyRing een aanvullende barrièremethode gebruiken. *Na een abortus in het eerste trimester*: De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen. Als een onmiddellijke overschakeling als ongewenst wordt beschouwd, moet de vrouw het advies volgen onder 'Geen gebruik van hormonale anticonceptiva in de voorafgaande cyclus'. Ondertussen moet ze de raad krijgen om een alternatieve anticonceptiemethode te gebruiken. *Na de bevalling of een abortus in het tweede trimester*: Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie 4.6*. Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten in de vierde week na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester. Als ze later start, moet de vrouw de raad krijgen om tijdens de eerste 7 dagen van het gebruik van IzzyRing tevens een barrièremethode te gebruiken. Als ze echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor ze IzzyRing begint te gebruiken. **Afwijkingen van het aanbevolen schema**: De anticonceptieve werkzaamheid en de cycluscontrole kunnen in het gedrang komen als de vrouw afwijkt van het aanbevolen schema. Om verlies van de anticonceptieve werkzaamheid te vermijden in het geval van een afwijking, kan het volgende advies worden gegeven:•**Wat te doen bij een te lang ringvrij interval**: De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze eraan denkt. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er tijdens het ringvrij interval geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe langer het ringvrij interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.•**Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest**: IzzyRing moet gedurende een periode van 3 weken onafgebroken in de vagina blijven. Als de ring per ongeluk wordt uitgestoten, kan hij met koud tot lauw (geen warm) water worden afgespoeld en moet hij meteen weer worden ingebracht. Als IzzyRing gedurende **minder dan 3 uur** uit de vagina is geweest, neemt de anticonceptieve werkzaamheid niet af. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk weer inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur. Als IzzyRing **in de 1e of 2e week van gebruik gedurende meer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, dan kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet de ring weer inbrengen zodra ze eraan denkt. Er moet een barrièremethode zoals een condoom worden gebruikt tot IzzyRing 7 dagen onafgebroken in de vagina zit. Hoe langer IzzyRing uit de vagina is geweest en hoe dichter bij het ringvrij interval dat gebeurt, hoe hoger het risico op een zwangerschap. Als IzzyRing **in de 3e week van de gebruiksperiode van drie weken langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet die ring weggooien en kiezen tussen één van de volgende twee opties: 1) Onmiddellijk een nieuwe ring inbrengen. Opmerking: bij het inbrengen van een nieuwe ring start de volgende gebruiksperiode van drie weken. Het is mogelijk dat de vrouw geen onttrekkingsbloeding krijgt van haar vorige cyclus. Doorbraakspotting of -bloeding kan evenwel optreden. 2) Een onttrekkingsbloeding krijgen en ten laatste 7 dagen (7x24 uur) na verwijdering of uitstoting van de vorige ring een nieuwe ring inbrengen. Opmerking: er mag alleen voor deze optie worden gekozen als de ring de voorafgaande 7 dagen onafgebroken is gebruikt. Als IzzyRing voor een onbekende tijd uit de vagina was, bent u mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. Voer een zwangerschapstest uit en raadpleeg uw arts voordat u een nieuwe ring plaatst.•**Wat te doen in het geval van een te lang gebruik van de ring**: Hoewel dit niet het aanbevolen schema is, is de anticonceptieve werkzaamheid voldoende als IzzyRing gedurende **maximaal 4 weken** is gebruikt. De vrouw kan haar ringvrij interval van een week behouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als IzzyRing gedurende **meer dan 4 weken** ter plaatse gebleven is, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn en moet een zwangerschap worden uitgesloten voor een nieuwe IzzyRing wordt ingebracht. Als de vrouw het aanbevolen schema niet gevolgd heeft en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in het volgende ringvrij interval, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor een nieuwe IzzyRing wordt ingebracht. **Hoe de menstruatie verschuiven of uitstellen**: In het uitzonderlijke geval dat een maandelijkse bloeding moet worden **uitgesteld**, kan de vrouw een nieuwe ring inbrengen zonder ringvrij interval. De volgende ring kan opnieuw tot 3 weken lang worden gebruikt. De vrouw kan bloeding of spotting vertonen. Het regelmatige gebruik van IzzyRing wordt dan hervat na het gebruikelijke ringvrij interval van een week. Om haar menstruatie te **verschuiven** naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om het volgende ringvrij interval in te korten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter het ringvrij interval, hoe groter de kans dat er geen onttrekkingsbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en spotting tijdens het gebruik van de volgende ring. **Contra-indicaties**: Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van IzzyRing, dan moet de ring onmiddellijk worden verwijderd.•Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE).-Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE]).-Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie (waaronder factor V Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.-Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie 4.4*).-Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie 4.4*).•Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE).-Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).-Cerebrovasculaire ziekte – bestaand beroerte, eerder doorgemaakt beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, TIA).-Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupus anticoagulans).-Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.-Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie 4.4*) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:•diabetes mellitus met vasculaire symptomen,•ernstige hypertensie,•ernstige dyslipoproteinemie. Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.-Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.-Bestaande of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).-Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroïdenafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de borsten.-Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.-Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in 6.1* vermelde hulpstoffen.•IzzyRing is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie 4.4 en 4.5*). **Bijwerkingen**: De vaakst gemelde bijwerkingen in de klinische studies met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol waren hoofdpijn, vaginale infecties en vaginaal verlies, die elk door 5-6% van de vrouwen werden gemeld. *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*: Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in 4.4* dieper op ingegaan. Er zijn ook andere bijwerkingen gemeld bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken: die worden meer in detail besproken in 4.4*. De bijwerkingen die in klinische studies, observatiestudies of na het op de markt brengen gemeld zijn met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol, worden opgesomd in de onderstaande tabel. De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven wordt vermeld. Alle bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie; vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). *Infecties en parasitaire aandoeningen*: Vaak: vaginale infectie. Soms: cervicitis, cystitis, urineweginfectie. *Aandoeningen van het immuunsysteem*: Niet bekend[1]: overgevoeligheid. *Voedings-en stofwisselingsstoornissen*: Soms: verhoogde eetlust. *Psychische stoornissen*: Vaak: depressie, verminderde libido. Soms: affectieve labiliteit, stemmingswijziging, stemmingsschommelingen. *Zenuwstelselaandoeningen*: Vaak: hoofdpijn, migraine. Soms: duizeligheid, hypo-esthesie. *Oogaandoeningen*: Soms: gezichtsstoornis. *Bloedvataandoeningen*: *Soms*: warmteopwellingen. Zelden: veneuze trombo-embolie, arteriële trombo-embolie. *Maag-darmstelselaandoeningen*: Vaak: buikpijn, misselijkheid. Soms: abdominale uitzetting, diarree, braken, constipatie. *Huid-en onderhuidaandoeningen:* Vaak: Acne. Soms: alopecia, eczeem, pruritus, rash. Niet bekend[1]: chloasma, urticaria. *Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen*: Soms: rugpijn, spierspasmen, pijn in een lidmaat. *Nier-en urinewegaandoeningen*: Soms: dysurie, dringende urinelozing, pollakisurie. *Voortplantings-stelsel-en borstaandoeningen*: Vaak: gevoelige borsten, genitale jeuk bij de vrouw, dysmenorroe, pijn in de onderbuik, vaginaal verlies. Soms: amenorroe, ongemak in de borsten, vergroting van de borsten, knobbel in de borst, cervixpoliep, coïtale bloeding, dyspareunie, ectropion van de cervix, fibrocystische borsten, menorragie, metrorragie, ongemak in de onderbuik, premenstrueel syndroom, uterusspasmen, brandend gevoel in de vagina, vaginale reukjes, vaginale pijn, vulvovaginal ongemak, vulvovaginale droogte. Zelden: galactorroe. Niet bekend[1]: aandoeningen van de penis. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*: Soms: vermoeidheid, prikkelbaarheid, malaise, oedeem, gevoel van vreemd lichaam. *Onderzoeken*: Vaak: gewichtstoename. Soms: bloeddruk verhoogd. *Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties*: Vaak: ongemak door medisch hulpmiddel, uitstoting van vaginaal anticonceptief hulpmiddel. Soms: complicatie door het contraceptief hulpmiddel, stukgaan van hulpmiddel. [1]) Lijst van bijwerkingen gebaseerd op spontane meldingen. Er is melding gemaakt van hormoonafhankelijke tumoren (bv. levertumoren, borstkanker) in samenhang met het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Voor meer informatie zie 4.4*. Interacties: Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met hormonale anticonceptiva (zie 4.5*). Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem. Website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Houder en nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**: Exeltis Germany GmbH, Adalperostraße 84, DE-85737 Ismaning. BE512515. **Afleveringswijze**: medisch voorschrift. **Goedkeuringsdatum**: 07/2017–Versie PUB 07/2017. Voor verdere informatie, zie volledige SKP.

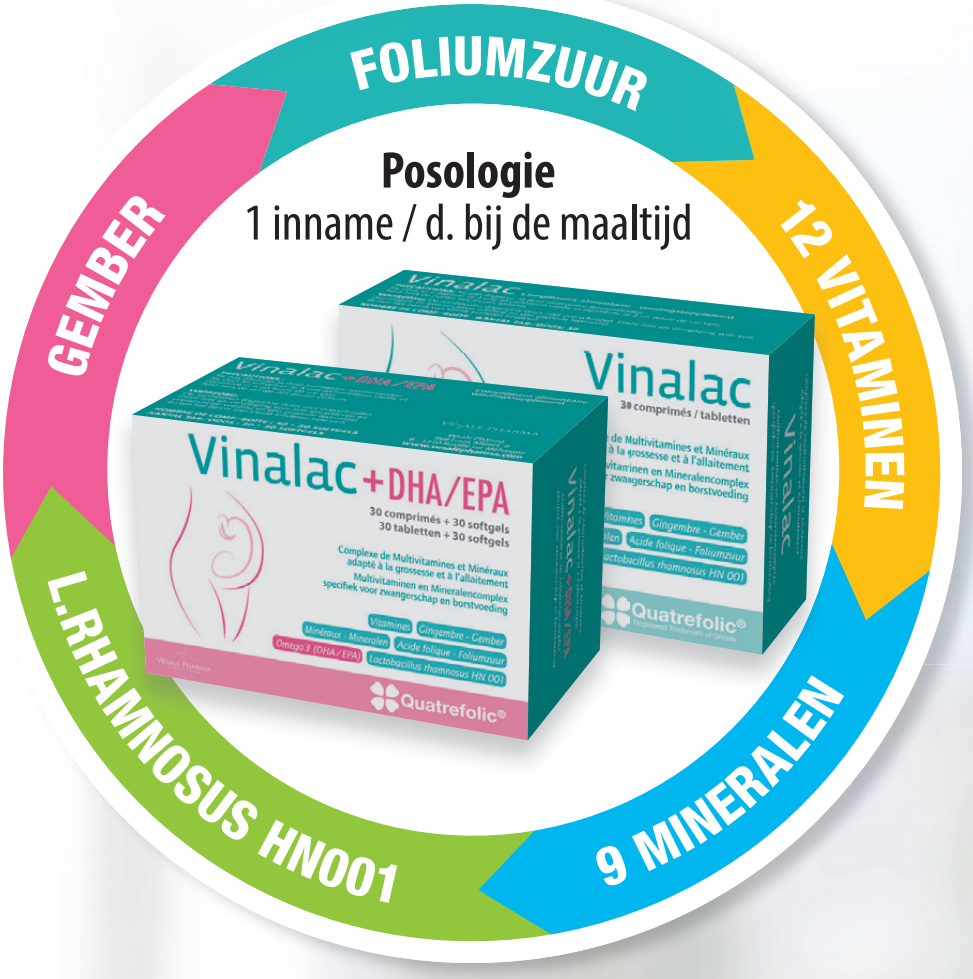
BE-IZZ-0617-002-NL-Goedkeuring medische informatie: 29/06/2017 - *SKP (huidige versie)

Exeltis
Rethinking healthcare

NEW
+ DHA (300 mg)
+ EPA (63,8 mg)
neutrale smaak

Vinalac + DHA/EPA & Vinalac

Het meest complete perinataal supplement
Vanaf je **kinderwens** tot
het einde van de **borstvoeding**



Vinalac + DHA/EPA

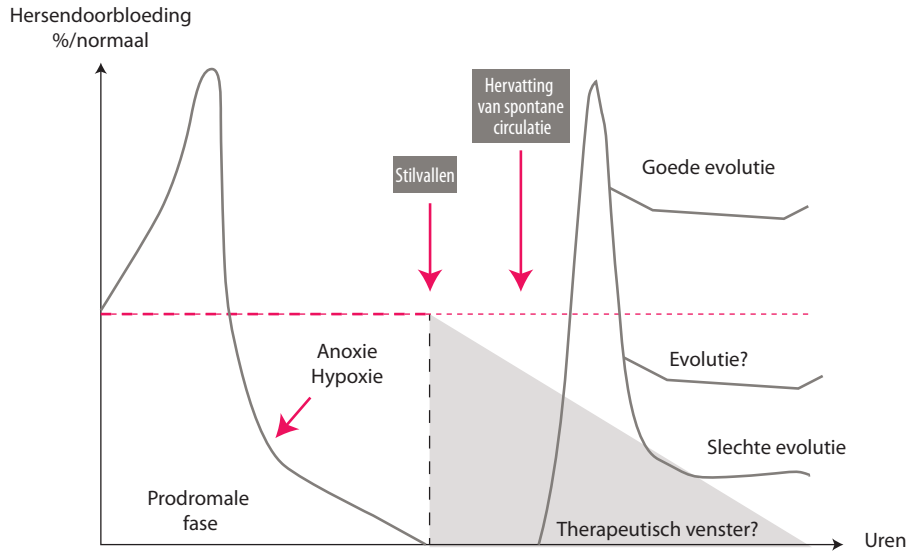
- ***30 tab. gastro-resistent + 30 softgels :*** PP 22,30 €
- ***60 tab. gastro-resistent + 60 softgels :*** PP 39,90 €

Vinalac

- ***30 tab. gastro-resistent :*** PP 15,35 €
- ***90 tab. gastro-resistent :*** PP 30,39 €

VÉSALE PHARMA
Microbiotic Solutions

Figuur 2:
Pathofysiologie van anoxische-ischemische encefalopathie en therapeutisch venster.



iners significant correleerde met een risico op vroeggeboorte.

Het is bewezen dat toevoeging van vaginale probiotica aan de antibiotica die stelselmatig worden toegediend bij een vroegtijdig breken van de vliezen tussen 24 en 34 weken amenorroe, leidt tot een langere zwangerschap (35,49 tegen 32,53 weken amenorroe), een sterkere verlenging van de zwangerschap (5,6 tegen 2,48 weken) en een hoger geboortegewicht (2.439,08g tegen 2.004,81g).

Meerdere factoren hebben invloed op het microbioom (**Figuur 1**). In de eerste plaats vermindert een vroeggeboorte de diversiteit van het microbioom, wat het risico om necrotiserende enterocolitis verhoogt. Ook de wijze van bevalling heeft invloed op het microbioom, dat van mindere kwaliteit is na een keizersnede. Volgens een verkennende studie zou kunstmatig 'inzaaien' van een baby geboren via keizersnede met een kompres dat 1 uur in de vagina van de moeder heeft gezeten, eenzelfde kolonisatie geven als bij kinderen die via natuurlijke weg zijn geboren. Je kan dat uiteraard maar doen als de vaginale flora geen pathogenen bevat. De studie vertoont evenwel enkele zwakke punten (slechts 4 pasgeborenen 'ingezaaid', duur van een maand, geen randomisatie van de baby's, enz.), maar het zou toch interessant zijn de studie voort te zetten. Chu et al. stellen echter in *Nature Medicine* van januari 2017 het effect van de wijze van bevalling op het microbioom ter discussie.

Een BMI hoger dan 25kg/m^2 bij een vrouw die via natuurlijke weg bevalt, zou de kwaliteit van het microbioom verminderen. De BMI zou echter geen invloed hebben bij een bevalling via keizersnede. Toediening van antibiotica tijdens de zwangerschap en de arbeid werd weinig onderzocht, maar zou ook invloed hebben op het microbioom van de moeder en de baby.

Het nut van een evenwichtig microbioom bij moeder en kind staat dus buiten kijf. Probiotica hebben een mooie toekomst voor de boeg in die scharnierperiode en in de mate van het mogelijke moet altijd de voorkeur worden gegeven aan een bevalling via natuurlijke weg en borstvoeding.

ANOXISCHE-ISCHEMISCHE ENCEFALOPATHIE: BEHANDELING EN NEUROLOGISCHE PROGNOSE

> *Florence Flamein*
(neonatoloog, CHRU van Lille)

Florence Flamein herinnerde eraan dat de prognose van een anoxische-ischemische encefalopathie slecht is: fatale afloop in 62% van de ernstige gevallen en in 25% van de matig ernstige gevallen. De behandeling op de intensive care bestaat in het verzekeren van de homeostase, aanpassing van de metabole toevoer en behandeling van convulsies.

Pathofysiologisch gezien daalt de hersendoorbloeding bij anoxie/hypoxie en kan ze zelfs volledig uitvallen. Als de circulatie hervat, kan de hersendoorbloeding weer toenemen. Op dat ogenblik is er mogelijkheid tot behandeling (**Figuur 2**). Als de hersendoorbloeding daalt, vermindert de hoeveelheid glucose en zuurstof die beschikbaar is voor de cellen, waardoor die uiteindelijk afsterven.

Het begrip therapeutisch venster verwijst naar het bestaan van een latentieperiode die nuttig is voor neuroprotectie. Bij de geboorte is de schade nog niet volledig. Hypothermie zou invloed kunnen hebben op de cruciale mechanismen die tot letsels leiden. Aan het CHRU van Lille werd een protocol voor neuroprotectie door hypothermie ontwikkeld. De inclusiecriteria voor behandeling weerspiegelen de tekenen van foetaal en neonataal lijden: een geboorte in een context van perinatale asfyxie, zwangerschapsleeftijd ≥ 36 weken amenorroe, geboortegewicht > 1.800g en postnatale leeftijd ≤ 6 uur. Bij de geboorte moet de baby minstens één van de volgende criteria vertonen: ernstige metabole acidose bij de geboorte of, als de metabole acidose niet werd gedocumenteerd door een laboratoriumonderzoek, klinische (zie classificatie van Sarnat) of eeg-tekenen van anoxische-ischemische encefalopathie. Exclusiecriteria zijn ernstige chromosomale of aangeboren afwijkingen, neurologische traumata (hersenbloeding, ruggenmergletsels) en een ernstige anoxische-ischemische encefalopathie waarbij een palliatieve aanpak wordt overwogen.

De behandeling bestaat in het realiseren van een hypothermie van 33-34°C van het 6e tot het 78e levensuur. De temperatuur wordt daarna geleidelijk weer verhoogd tot 37°C na 78 uur. Het kind wordt geïntubeerd en beademd, krijgt pijnstilling en wordt op de intensive care opgenomen voor cardiale, respiratoire en metabole monitoring en controle van de elektrolytenhuishouding en de stolling. Die behandeling verlaagt de sterfte en de frequentie van ernstige invaliditeit en hersenverlamming.

Florence Flamein en haar groep hebben de inclusiecriteria vervolgens uitgebreid tot een postnatale leeftijd van meer dan 6 uur in geval van een postnatale shock of een zwangerschapsleeftijd < 36 weken amenorroe. De resultaten blijken zeer vergelijkbaar te zijn met die van de eerste groep en er zijn niet meer bijwerkingen opgetreden.

De groep wil ook nieuwe neuroprotectieve strategieën ontwikkelen met geneesmiddelen die de excitatie tegengaan, ontstekingsremmers en antioxidanten. Andere behandelingen zoals melatonine, NO, groeifactoren en stamcellen zijn in onderzoek (analyse van hun effect op het herstel van de neuronen en de plasticiteit van de hersenen). De nieuwe anti-epileptica zouden ook neuroprotectieve eigenschappen hebben.

De groep voert de LyTONEPAL-studie (*Long Term Outcome of NEonatal hyPoxic ischemic encephALopathy)* uit om na te gaan welke factoren een ongunstige afloop na 3 jaar voorspellen. Secundaire doelstellingen zijn: beschrijving van de neuroprotectieve praktijken in Frankrijk, verzamelen van perinatale epidemiologische gegevens en opsporing van zeer vroege prognostische markers.

Florence Flamein eindigde haar uiteenzetting met enkele essentiële boodschappen: situaties van anoxie bij de geboorte moeten opgespoord worden en er moet een vroege (< 6 uur) neurofysiologische evaluatie gebeuren. Hypothermie is momenteel de beste neuroprotectieve behandeling. Een uitbreiding van de indicaties voor hypothermie en nieuwe neuroprotectieve geneesmiddelen zijn in onderzoek.

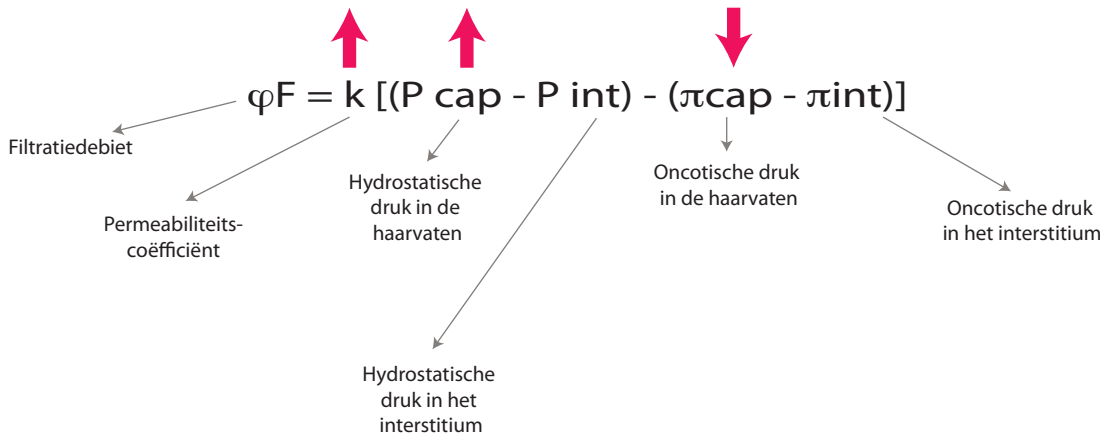
HOE KUNNEN WE VERMIJDEN OM KOMPRESSEN IN DE VAGINA TE LATEN ZITTEN NA EEN BEVALLING VIA NATUURLIJKE WEG?

> *Océane Becheux (Universiteit van Lille)*

Océane Becheux zei dat de incidentie van achtergelaten kompressen niet goed bekend is doordat dat probleem waarschijnlijk weinig wordt gerapporteerd. In haar ziekenhuis werden 8 gevallen geregistreerd. De gepubliceerde studies maken geen onderscheid tussen achtergebleven kompressen in de vagina en vergeten abdominale kompressen. Vergeten van een kompres in de vagina is goed voor 20% van de gevallen van 'vergetelheid' in de chirurgie. De incidentie zou 1-3/5.000 patiënten bedragen.

De vaakst voorkomende gevolgen zijn een slechte naam voor de kraamkliniek en psychische gevolgen voor de patiënten, die zich verwaarloosd voelen. Voor de zorgverstrekkers zijn er vooral de medisch-wettelijke en financiële gevolgen. Minder frequente complicaties zijn infectie en kanker, waarschijnlijk door een fenomeen van chronische ontsteking.

Figuur 3:
Frank-Starling-wet.



Helaas zijn 2 fatale gevallen te betreuren als gevolg van het vergeten van een vaginaal kompres: een 28-jarige patiënte die 5 dagen na de bevalling gestorven is aan een toxi-infectieuze shock veroorzaakt door *C. sordellii,* en een 83-jarige patiënte die een baarmoedersarcoom had ontwikkeld op een kompres dat 9 jaar geleden was blijven zitten na een blaaskatheterisatie.

Risicofactoren voor het vergeten van kompressen zijn een hoge BMI, niet tellen van de kompressen, een bloeding, een spoedsituatie en onverwachte veranderingen van de procedure, met name wegens complicaties. Andere risicofactoren zijn een hoge activiteit in de dienst, een tekort aan personeel, te lange werktijden en diverse afleidingen (bv. het huilen van pasgeborenen).

Océane Becheux eindigde haar uiteenzetting met een aantal voorstellen om dat probleem te vermijden: systematisch een vaginaal toucher uitvoeren bij ontslag uit de kraamkliniek (maar een normaal vaginaal toucher geeft nog geen 100% zekerheid), de kompressen tellen (ook al werd in 72% tot 88% van de gevallen toch een correct aantal kompressen geteld) en bijvoorbeeld een herevaluatie van de gevallen.

ACUUT LONGOEDEEM EN ZWANGERSCHAP

> *Sophie Herman (UCL)*

Sophie Herman begon haar uiteenzetting met de beschrijving van een patiënte die een acuut longoedeem had ontwikkeld met een recidief 3 dagen later. Ze vertoonde ook zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie.

Een acuut longoedeem wordt gedefinieerd als aanwezigheid van vocht in het interstitium van de longen en de longblaasjes. Acuut longoedeem is een zeldzame complicatie van de zwangerschap (0,08-0,5%). De belangrijkste oorzaak is pre-eclampsie. Een pre-eclampsie wordt in 3% van de gevallen gecompliceerd met een acuut longoedeem.

De belangrijkste symptomen zijn plotselinge dyspneu, orthopneu, hoesten, agitatie en schuimige sputa. Klinisch onderzoek toont meestal tachycardie, tachypneu en zuurstofdesaturatie. In een gevorderd stadium hoor je crepitaties aan de longbases, maar die kunnen in het begin dus ontbreken. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, een RX thorax, bepaling van arteriële bloedgassen (gedaalde PaO_2) en een echocardiografie (essentieel om de systolische en diastolische linkerventrikelfunctie te evalueren).

De pathofysiologie van acuut longoedeem is gebaseerd op de Frank-Starling-wet (**Figuur 3**).

Een acuut longoedeem treedt op als de permeabiliteitscoëfficiënt of de hydrostatische druk in de haarvaten stijgt of als de oncotische druk in de haarvaten daalt. Het is dus logisch dat pre-eclampsie het risico op acuut longoedeem verhoogt, aangezien er in dat geval stoffen vrijkomen die de permeabiliteitscoëfficiënt verhogen. Proteïnurie leidt tot een verlies van eiwitten, waardoor de oncotische druk in de haarvaten daalt.

Een acuut longoedeem wordt behandeld volgens de ABC-regel (*Airway, Breathing, Circulation)*. Je moet eerst de luchtwegen van de patiënte vrijmaken en daarna moet je zorgen voor een goede oxigenatie en een goede bloedsomloop bij de moeder. Bij hypertensie geef je antihypertensiva en met name diuretica indien nodig. Lisdiuretica zoals furosemide zijn tijdens de zwangerschap enkel toegestaan om een urgentie bij de moeder te behandelen. In geval van pre-eclampsie moet je ook magnesiumsulfaat geven.

Als conclusie kunnen we stellen dat een acuut longoedeem een zeldzame, maar ernstige complicatie van de zwangerschap is die hoofdzakelijk samenhangt met pre-eclampsie. Als je de pathofysiologie begrijpt, kan je het longoedeem ook beter behandelen. Een acuut longoedeem moet dringend worden behandeld door een multidisciplinair team. Bij een zwangere patiënte moet je daarbij uiteraard ook rekening houden met het welzijn van de foetus.

AUTOMATISCHE ANALYSE VAN HET FOETALE HARTRITME VERSUS CONSENSUS VAN EXPERTS

> *Agathe Houzé de l'Aulnoit (UCLille)*

Agathe Houzé de l'Aulnoit herinnerde eraan dat het foetale hartritme enkel visueel wordt geanalyseerd en dat de inter- en intra-individuele variabiliteit bij het interpreteren van het tracé hoog zijn. Vermoeidheid, stress en kennis van de evolutie van de pasgeborene kunnen invloed uitoefenen bij de interpretatie van het tracé.

Daarom wordt onderzoek verricht naar methoden van automatische analyse van het foetale hartritme, die rekening houden met de klassieke parameters, maar ook met aanvullende parameters zoals de maximale en de gemiddelde amplitudo, de oppervlakte van vertraging van het hartritme en de variabiliteit op korte termijn. Die extra elementen zouden het diagnostische vermogen van een automatische analyse kunnen verhogen.

De groep van het UCLille heeft de methoden voor automatische analyse die in de literatuur zijn gepubliceerd, vergeleken met de klinische consensus van 4 experts. Ze heeft daarvoor 90 tracés in een gegevensbank geselecteerd die interessant waren om analyse van het foetale hartritme aan te leren. Alle vrouwen waren in arbeid tussen 37 en 41 weken amenorroe en hebben een levend kind op de wereld gezet. De tracés werden verspreid in gelijke groepen van stijgende moeilijkheidsgraad. De groep heeft 11 methoden voor automatische analyse geëvalueerd die in de literatuur goed zijn beschreven.

De consensus van 4 experts werd gebruikt als referentie. Drie van de vier experts interpreteerden anoniem en in willekeurige volgorde de basislijn, de acceleraties (A) en de deceleratie (D) volgens de FIGO-criteria. De 4e koos over verloop van tijd de referentiebasislijn en valideerde min of meer de A/D. Voor elk tracé werden de verschillende indices berekend die gewoonlijk worden gebruikt bij het verwerken van een signaal. Er werden verschillende metingen uitgevoerd om het verschil tussen 2 basislijnen te meten en om de detectie van A/D te evalueren. Sommige methoden gaven goede resultaten, maar bereikten nooit het niveau van de consensus noch dat van de individuele experts. De studie toont dus aan dat automatische methoden minder goede resultaten geven als het tracé moeilijk te interpreteren is. De automatische toestellen hebben het ook moeilijker met A dan met D.

Probleempunten bij automatische analyse zijn aanpassing van de positie van de basislijn van moeilijke tracés en het volgen van lichte variaties van de basislijn in gemakkelijke tracés.

Deze studie stelt een methodologische totaalaanpak voor bij de evaluatie van methoden voor automatische analyse van het foetale hartritme. De automatische methode 'Lu' zou de beste resultaten geven, maar lijkt niet te kunnen tippen aan de kwaliteit van de experts. Een methode voor automatische analyse heeft uiteindelijk tot doel hulp te bieden bij het nemen van een verloskundige beslissing. Verder onderzoek is vereist om de voorspellende parameters van foetale acidose te optimaliseren.

EVALUATIE VAN DE FSI EN DE VORM VAN DE VERTRAGINGEN BIJ HET VOORSPELLEN VAN HET ZUUR-BASE-EVENWICHT VAN DE FOETUS

> *Louise Ghesquière*

Louise Ghesquière presenteerde een originele studie waarin werd gezocht naar nieuwe niet-invasieve technieken voor monitoring van de foetus tijdens de arbeid. Ze beschreef eerst de sleutelrol van het parasympathische en orthosympathische zenuwstelsel bij de homeostase van het hart en stelde dan een nieuwe index voor: de *Foetal Stress Index* (FSI), die de parasympathische activiteit zou weerspiegelen. De index wordt berekend uitgaande van een cardiotocogram buiten een episode van vertraging. De FSI stijgt bij acidose, bijvoorbeeld na langdurige occlusie van de navelstreng.

Ze heeft haar studie uitgevoerd bij schapen. Op d0 van de studie werden de aterme schapen geopereerd. De chirurgen voerden een hysterotomie uit, plaatsten een katheter in een van de poten van het lam en legden een ring aan rond de navelstreng. De schapen werden na de operatie gedurende 48 uur gevolgd. Tijdens de derde fase van de studie werd de navelstreng gedurende 1 minuut volledig afgesloten door de ring rond de navelstreng en daarna werd de ring weer losgelaten gedurende 2,5 minuten. Om de 6 minuten werd een langere pauze van 5 minuten ingelast om bloed af te nemen voor bepaling van de pH en berekening van de FSI. In het totaal werden 9 reeksen van 6 occlusies uitgevoerd. Een analyse van 10 schapen wees op een daling van de pH en een stijging van het lactaatgehalte bij elke volgende occlusie (**Tabel 3**).

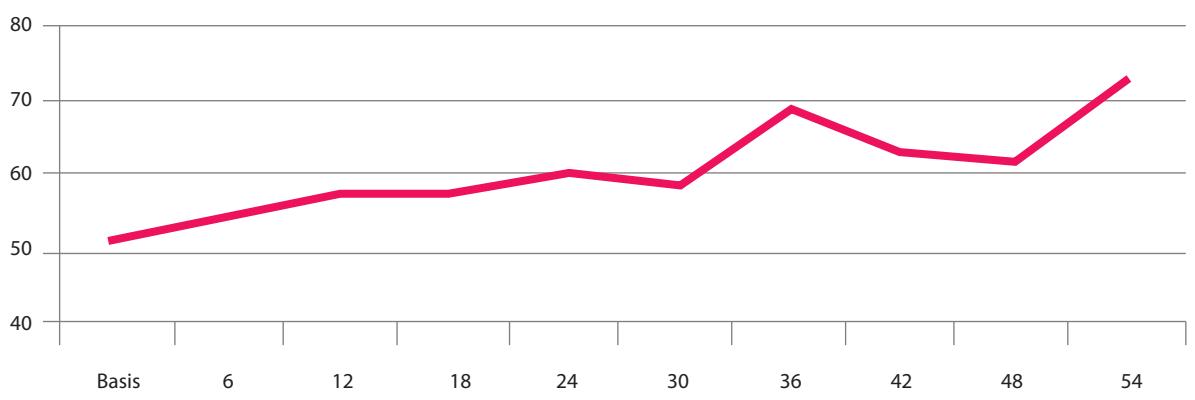
De hartfrequentie en de gemiddelde bloeddruk stegen progressief. De FSI steeg met de duur en het aantal keren dat de navelstreng volledig werd afgeklemd (**Figuur 4**).

De FSI correleerde significant met de pH en het lactaatgehalte. De helling en de amplitudo van de vertragingen correleerden significant met de pH, maar niet met de FSI. We zouden daarmee dus beschikken over twee onafhankelijke, niet-invasieve instrumenten (externe sensoren in ontwikkeling) die significant correleren met de zuur-basehuishouding.

Tabel 3:
pH-waarde en lactaat volgens het aantal totale navelstrengocclusies.

	Basis	Aantal totale navelstrengocclusies								
		6	12	18	24	30	36	42	48	54
pH	7,40	7,31	7,27	7,24	7,22	7,19	7,19	7,16	7,17	7,14
Lactaat	1,0	3,4	5,3	7,0	8,3	9,7	10,4	11,6	11,6	12,6

Figuur 4:
Toename van de FSI volgens de occlusies.



Naam van product	Publieksprijs (incl. BTW)
DUPHASTON 42 X 10 MG	**€ 16,56**

duphaston®

dydrogesteron

42 x **10 mg**
dydrogesteron

Duphaston is geïndiceerd voor de behandeling van progesterontekort*, zoals:

- Dysmenorroe
- Onregelmatige cycli (t.g.v. luteale insufficientie)
- Infertiliteit als gevolg van luteale insufficientie
- Premenstrueel syndroom
- Disfunctionele uterusbloedingen
- Alle gevallen waarbij een tekort aan progesteron bestaat of wordt vermoed

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Duphaston 10 mg filmomhulde tabletten KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke tablet bevat 10 mg dydrogesteron. Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 111,0 mg Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. FARMACEUTISCHE VORM Filmomhulde tablet Witte filmomhulde tablet, deelbaar, rond en biconvex, met op een zijde de inkerving "155" langs beide zijden van de breukstreep (afmeting 7 mm en 144 mg). KLINISCHE GEGEVENS Therapeutische indicaties Progesterontekort Behandeling van progesterontekort, zoals: dysmenorroe ; endometriose ; onregelmatige cycli (t.g.v. luteale insufficientie) ; habituele abortus, dreigende abortus (dit gebruik is niet aanbevolen behalve indien het progesterontekort werd aangetoond) ; infertiliteit als gevolg van luteale insufficientie; premenstrueel syndroom; disfunctionele uterusbloedingen; secundaire amenorree ; alle gevallen waarbij een tekort aan progesteron bestaat of wordt vermoed. Hormonale substitutietherapie (HST) Bij vrouwen met een intacte uterus en die stoornissen vertonen die te wijten zijn aan een natuurlijke of postoperatieve menopauze: neutraliseren van niet gecompenseerde oestrogeeneffecten op het endometrium, gedurende een HST. Dosering en wijze van toediening Dosering De dosering, het behandelingsschema en de behandelingsduur kunnen worden aangepast aan de ernst van de disfunctie en aan de klinische respons. Dysmenorree 10 mg, tweemaal daags, van de 5de tot de 25ste dag van de cyclus Endometriose 10 mg, 2 tot 3 maal per dag, in continu of van dag 5 tot dag 25 van de cyclus Disfunctionele bloedingen (om de bloedingen te stoppen) 10 mg, tweemaal daags gedurende 5 a 7 dagen Disfunctionele bloedingen (om de bloedingen te voorkomen) 10 mg, 2 maal per dag, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus Er kan een dervingsbloeding optreden indien het endometrium voldoende gestimuleerd werd door endogene of door exogene oestrogenen Secundaire amenorree Een oestrogeen eenmaal daags van de 1ste tot de 25ste dag van de cyclus, in combinatie met 10 mg dydrogesteron tweemaal daags van dag 11 tot dag 25 van de cyclus Premenstrueel syndroom 10 mg tweemaal daags, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus Onregelmatige menstruatie 10 mg, 2 maal per dag, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus Dreigend miskraam 40 mg ineens, dan 10 mg om de 8 uur tot de symptomen verdwijnen Herhaalde miskramen 10 mg, 2 maal per dag tot de twaalfde week van de zwangerschap Infertiliteit als gevolg van luteale insufficientie 10 mg per dag, van dag 14 tot dag 25 van de cyclus. De behandeling moet voortgezet worden gedurende ten minste 6 opeenvolgende cycli. Er wordt eveneens aangeraden om de behandeling verder te zetten gedurende de eerste maanden van de zwangerschap, zoals beschreven in de paragraaf "herhaalde miskramen" Hormonale substitutietherapie (HST) : Continue sequentiebehandeling : continue estrogeenbehandeling en sequentiele toevoeging van een tablet met 10 mg dydrogesteron eenmaal daags gedurende de laatste 14 dagen van elke 28- dagencyclus. Cyclische behandeling : bij cyclische estrogeenbehandeling met een behandelingsvrije tussentijd, meestal 21 dagen met en 7 dagen zonder oestrogeen, wordt een tablet met 10 mg dydrogesteron per dag toegevoegd tijdens de laatste 12 tot 14 dagen van de estrogeenbehandeling. Indien een endometriumbiopsie of een echografie wijst op ontoereikende respons op progestativa, moet een dagdosis van 20 mg dydrogesteron voorgeschreven worden. Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van dydrogesteron bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Gebruik van dydrogesteron voor de menarche is niet aangewezen. Wijze van toediening : Voor oraal gebruik. Voor toediening van hogere dosissen, dient de inname van de tabletten over de dag te worden gespreid. Contra-indicaties Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Een vastgestelde diagnose of verdenking van progestageenafhankelijke tumoren (bijv. meningioom). Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gediagnosticeerd werd. Contra-indicatie voor het gebruik van oestrogenen indien zij gebruikt worden in combinatie met dydrogesteron. Bijwerkingen De tijdens klinische studies vaakst gemelde bijwerkingen bij patienten die worden behandeld met dydrogesteron zonder combinatie met een oestrogeen waren: hoofdpijn, misselijkheid, menstruatiestoornissen, overgevoelige of pijnlijke borsten. De volgende bijwerkingen werden waargenomen met de hieronder vermelde frequentie tijdens klinische studies met dydrogesteron in de indicaties zonder behandeling met oestrogenen (n=3.483) en werden spontaan gemeld: MedDRA-conventie voor de frequentie : Zeer vaak : ≥ 1/10 Vaak : ≥ 1/100, < 1/10 Soms : ≥ 1/1000, < 1/100 Zelden : ≥ 1/10000, < 1/1000 Zeer zelden : < 1/10000 Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen); zelden: Vergroting van progesteronafhankelijke tumoren (o.a. meningioom)*. Bloed- en lymfestelselaandoeningen; zelden: Hemolytische anemie *Een gewijzigd plasmalipidenprofiel kan voorkomen. Psychische stoornissen; soms: Depressieve stemming. Immuunsysteemaandoeningen; zelden: Overgevoeligheidsreacties. Zenuwstelselaandoeningen; vaak: Migraine/ hoofdpijn, soms: Duizeligheid, zelden: Slaperigheid. Maagdarmstelselaandoeningen; vaak: Nausea, soms: Braken. Lever- en galaandoeningen; soms: Leverfunctiestoornissen (met icterus, asthenie of malaise en buikpijn). Huid- en onderhuidaandoeningen; soms: Allergische huidreacties (bijv. eruptie, pruritus en urticaria), zelden: Angioedeem*. Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen; vaak: Menstruatiestoornissen (met inbegrip van metrorragie, menorragie, oligomenorree/amenorree, dysmenorree en onregelmatige menses), Pijnlijke / gevoelige borsten; vaak: Gezwollen borsten. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen; zelden: Oedeem. Onderzoeken; soms: Gewichtstoename. *De spontaan gemelde bijwerkingen die niet werden waargenomen tijdens klinische studies, werden bij de zeldzame bijwerkingen ondergebracht omdat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de geschatte frequentie niet groter is dan 3/x waarbij x = 3.483 (het totaal aantal proefpersonen in de klinische studies). Bijwerkingen bij adolescenten: Op basis van spontane meldingen en van beperkte gegevens van klinische studies, blijkt het bijwerkingenprofiel bij adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen. De bijwerkingen in verband met een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie ook rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van het oestrogene geneesmiddel) Borstkanker ; endometriumhyperplasie ; endometriumcarcinoom ; ovariumkanker; Veneuze trombo-embolie ; Myocardinfarct, coronair hartlijden, ischemisch cerebrovasculair accident. Ovariumcarcinoom Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de internetsite van het FAGG (www.fagg.be) of via e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be of voor Luxemburg via http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN Mylan EPD BVBA Avenue Einstein, 12 B-1300 Wavre NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN BE071951 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING Datum van eerste verlening van de vergunning: 01.03.1971 Datum van hernieuwing van de vergunning: 19.06.2009 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST Datum van laatste herziening van de samenvatting van de kenmerken van het product: 06/2017 Datum van goedkeuring van de samenvatting van de kenmerken van het product: 06/2017 AFLEVERINGSWIJZE op medisch voorschrift. *Voor de volledige lijst van indicaties, raadpleeg de bijsluiter.

INFO-PUB-2018-062

Mylan
Better Health for a Better World

VVOG-lentevergadering 2018: namiddagsessie

TOLAC, B.OSS en vaginale stuitbevallingen

Verslag van Anne-Sophie Maryns (ZNA Middelheim) en Lieselot Deblaere (UZ Leuven)

IS TOLAC EEN VEILIGE OPTIE?

> *Jim Thornton (Nottingham University, UK)*

Tijdens de eerste voordracht besprak Jim Thornton of TOLAC (*Trial Of Labour After Caesarean Section*) wel een veilige optie is. Hij begon de voordracht met een Cochrane-studie, maar aangezien deze slechts één studie met 22 vrouwen omvatte, kon deze weinig antwoorden bieden. Daarom ging hij verder met observationele studies. Deze beschrijven een kans op symptomatische uterusruptuur van 27/10.000. Maar gelukkig leiden niet alle symptomatische uterusrupturen tot een slechte neonatale outcome. De kans dat de neonaat sterft ten gevolge van een symptomatische uterusruptuur is een stuk lager, namelijk 1,4/10.000. Andere oorzaken van intrapartale sterfte zijn dus minstens even belangrijk.

In de retrospectieve cohortstudie van G. Smith werd aangetoond dat het risico op intrapartale sterfte bij TOLAC 13/10.000 bedraagt. Dit risico is hoger dan bij vrouwen met een littekenuterus die voor een geplande *repeat*-keizersnede kiezen (OR: 12), maar wel zo goed als gelijk aan het risico op intrapartale sterfte bij een gezonde nullipare vrouw in spontane arbeid (OR: 1,3). Het is dus belangrijk deze cijfers met de patiënt te bespreken. Ook potentiële nadelen van een keizersnede, zoals meer allergieën, astma en obesitas, dienen met de patiënt te worden overlegd. Uiteindelijk kiest ongeveer 50% voor TOLAC en 63% hiervan heeft een succesvolle vaginale bevalling.

Zijn er factoren die de kans op falen van TOLAC voorspellen? Zowel leeftijd, een kleine gestalte, het ontbreken van een vaginale partus in het verleden, postdatisme als een groot geschat geboortegewicht leiden tot een groter risico op falen. Deze voorspellende factoren dienen dan ook mee te spelen in de beslissing om al dan niet voor TOLAC te kiezen.

Wanneer gekozen wordt voor TOLAC is een goede opvolging van de arbeid essentieel. Continue monitoring van het foetale hartritme is noodzakelijk. Ook littekengevoeligheid, vaginaal bloedverlies, hematurie en parameters dienen te worden opgevolgd en gedocumenteerd in het patiëntendossier.

Inductie van de arbeid bij vrouwen met een littekenuterus door prostaglandines wordt afgeraden. Studies hierover tonen namelijk een erg groot risico op uterusruptuur (24,5/1.000). Mechanische inductie door een ballonkatheter zou veiliger zijn. Maar de belangrijkste vraag die we ons steeds moeten stellen, is of inductie bij iemand met een littekenuterus noodzakelijk is.

G2126N

HET *BELGIAN OBSTETRIC SURVEILLANCE SYSTEM*

> *Griet Vandenberghe (UZ Gent)*

De tweede voordracht van de namiddag was een interactieve sessie voorgedragen door dr. Griet Vandenberghe. Er bestaan al verschillende internationale richtlijnen over TOLAC. Enkel een Belgische richtlijn ontbreekt. Het *Belgian Obstetric Surveillance System* (B.OSS) wil hier verandering in brengen.

B.OSS registreerde alle uterusrupturen van 2012 en 2013 in België en kwam aan een totaal van 74 complete uterusrupturen (1/3.488 vrouwen). Het grootste deel van de vrouwen had een keizersnede in de voorgeschiedenis. Vrouwen zonder voorgaande keizersnede hadden een risico van 1/14.286 op een uterusruptuur. Een keizersnede in het verleden verhoogt deze kans naar 1/474. Bij 30% van de vrouwen die een uterusruptuur deden, werd de arbeid geïnduceerd, Bij 40% werd de arbeid gestimuleerd met oxytocine.

Een uterusruptuur brengt natuurlijk gevolgen mee voor de neonaat. Elf procent van de neonaten stierf en 39% vertoonde asfyxie. De gevolgen voor de moeders waren hysterectomie (9%), opname op intensive care (22%) en bloedtransfusie (40%).

De INOSS-studie (*International Network of Obstetric Survey Systems*) vergeleek de Belgische cijfers, geregistreerd via SPE, met die van acht andere landen. Van de vrouwen die bevallen in België heeft 10,7% een sectiolitteken. Naar schatting heeft 47,2% van die vrouwen een TOLAC ondergaan. Dit percentage wordt bekomen door het optellen van het percentage VBAC en secundaire sectio's. Maar ook vrouwen met een geplande primaire sectio in arbeid vallen onder de groep secundaire sectio's. Jammer genoeg worden enkel de effectieve en niet de geplande modus partus geregistreerd. Dit heeft tot gevolg dat het Belgische TOLAC-percentage wellicht iets overschat wordt.

In vergelijking met de andere landen ligt het TOLAC-percentage in België laag. Enkel Duitsland scoort slechter (46,1%). Finland en Nederland zijn de koplopers met een TOLAC-percentage van respectievelijk 72 en 71,7%. Er valt dus wel winst voor België te boeken.

Na deze theoretische uiteenzetting startte het interactieve onderdeel. Via tablet of smartphone kon iedereen deelnemen aan een televoting. Verschillende stellingen en vragen werden overlopen. Resultaten van de stemming zullen worden gebruikt bij het opmaken van een nationale richtlijn. Uit de stemming blijkt dat bij een patiënte met één sectio wegens stuitligging in de voorgeschiedenis 10% van de aanwezige gynaecologen een *repeat*-sectio zou aanbevelen. De overige 90% vindt dat deze patiënte in aanmerking komt voor TOLAC en hierover moet geïnformeerd worden.

Een goede selectie van de kandidaten die in aanmerking komen voor TOLAC is belangrijk, maar slechts 10% van de gynaecologen gebruikt een predictiemodel.

Bij patiënten met een myomectomie, een hysteroscopische septumresectie of tubectomie in het verleden zal 46% van de gynaecologen counselen voor het risico op een uterusruptuur. 53% counselt enkel wanneer de caviteit tijdens de ingreep geopend is en 1% counselt de patiënte helemaal niet.

Verder is het ook zo dat in de richtlijn van de ACOG en RCOG geschreven staat dat in een centrum waar TOLAC wordt aangeboden er steeds een dringende graad 1-sectio moet mogelijk zijn. Wanneer dit ook in onze Belgische richtlijn zou opgenomen worden, verklaart 30% van de aanwezige gynaecologen dat ze TOLAC minder zullen aanbevelen. Zes procent antwoordt zelfs dat ze TOLAC helemaal niet meer zullen aanbieden. Dat kan uiteraard niet de bedoeling van een richtlijn zijn, maar stemt wel tot nadenken over de organisatie van onze centra en wachtsystemen.

Belangrijk is dus te onthouden dat er werk wordt gemaakt van een Belgische richtlijn gebaseerd op de consensus tussen bestaande richtlijnen en op de mening van experten. Deze richtlijn kan dan gebruikt worden bij de counseling van patiënten.

DE VAGINALE STUITBEVALLING NA DE *TERM BREECH TRIAL*

> *Jim Thornton (Nottingham University, UK)*

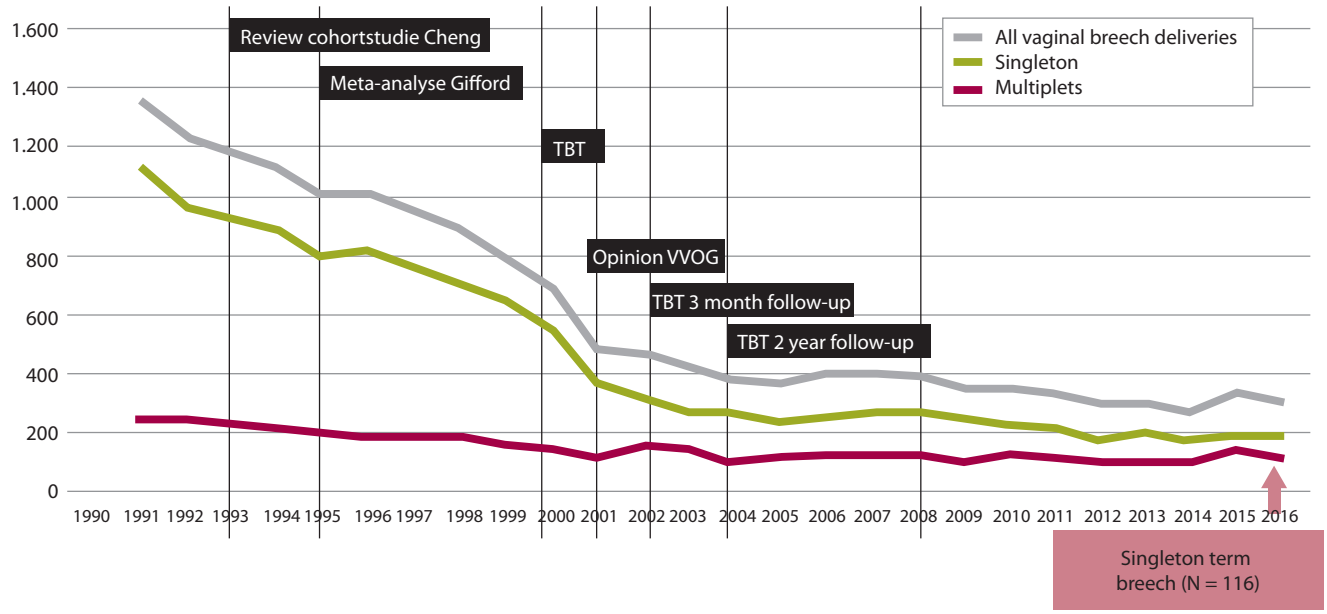
Jim Thornton uit Nottingham zet zichzelf als een echte *Robin Hood* in voor het welzijn van de zwangere vrouw waarbij hij de vaginale stuitpartus als het onrecht ziet.

Vaginale stuitbevallingen werden beschreven als riskante partussen over de laatste 100 jaar, gezien het risico op navelstrengprolaps, opgeslagen arm, vastzittend caput, snelle geboorte van het caput doorheen het analesfinctercomplex en neonataal abdominaal trauma als gevolg van manipulaties. In 2000 verscheen in *the Lancet* de gerandomiseerde klinische studie van Hannah et al., de *Term Breech Trial* (1). Vrouwen met een (on)volkomen stuitligging boven 37 weken amenorroeduur werden gerandomiseerd in een groep die een primaire sectio onderging na 38 weken zwangerschapsduur en een groep die vaginaal trachtte te bevallen. Exclusiecriteria voor vaginale stuitpartus waren een geschat gewicht boven 4.000 gram en hyperextensie van de nek. Als outcome-parameters werden neonatale sterfte, geboortetrauma, epileptische insulten, hypotonie > 2 uur postpartaal, coma, intubatie > 24u, noodzaak van sondevoeding en opname op de NICU-afdeling bestudeerd. De geplande *sample size* was 2.800 cases, maar na 1.600 inclusies werd de rekrutering stopgezet gezien het sterk significante verschil in perinatale sterfte ten voordele van de sectiogroep. Perinatale sterfte [RR: 0,33 (0,19-0,56); $p < 0,0001$] en geboortetrauma waren significant lager in de keizersnedegroep (1).

Tegenargumenten werden geformuleerd om de studie te ontkrachten: niet alle inclusies waren stuitliggingen, er waren perinatale sterftes beschreven die ongerelateerd waren aan de partusmodus, etc. Observationeel Nederlands onderzoek bevestigde dat er toch een daling was van de neonatale mortaliteit sinds 2000, tegelijk met een stijging van het aantal sectio's wegens een à terme stuitligging.

In 2015 verscheen de meta-analyse van Berhan in *The British Journal of Gynaecology* (2). De

Figuur 1:
Vaginale stuitbevallingen in Vlaanderen: evolutie van 1990 naar 2016.



forest plots toonden in het merendeel gelijkaardige resultaten als deze van de *Term Breech Trial*, afgezien van de PREMODA-studie op het harde eindpunt neonatale sterfte (3).

Berhan et al. concludeerden in hun meta-analyse dat het risico op perinataal overlijden 1,3% bedroeg bij de vaginale stuitbevalling t.o.v. 0,3% bij een geplande sectio. Dit risico was algemeen laag, maar situeert zich volledig op de dag van de geboorte (2). Jim Thornton was resoluut in zijn visie: vaginale stuitbevallingen promoten in plaats van primaire keizersnedes te plannen is onredelijk door het verhoogde risico op neonatale schade.

STUITBEVALLINGEN IN VLAANDEREN

> *Monika Laubach (UZ Brussel) en Martine Casteels (AZ Maria Middelares Gent)*

Naar aanleiding van de jaarlijkse lentevergadering werd een vragenlijst rondgestuurd door Monika Laubach en Martine Casteels, die peilde naar de opinie rond stuitpartussen in Vlaanderen.

Slechts 4,1-4,7% van de bevallingen in Vlaanderen zijn stuitgeboortes, waarvan 84,1% eenlingpartussen (**Figuur 1**). Na de *Term Breech Trial* schreef de VVOG in 2001 een opiniestuk waarin beschreven werd dat een vaginale stuitbevalling geen kunstfout was. Dit kon echter de daling van de vaginale stuitbevalling niet tegenhouden. In 2016 werden slechts 116 à terme eenlingen in stuit geboren. Hier tegenover staan in absolute cijfers 50.284 keizersnedes, die werden uitgevoerd wegens een à terme eenling in stuitligging over een tijdsspanne van 25 jaar.

Het idee van een Vlaamse enquête (*Breech Survey* 2018) onder gynaecologen en ASO's kreeg vorm omdat er tot nu toe enkel cijfers waren op basis van de SPE-gegevens. Maar liefst 385 gynaecologen beantwoorden de enquête, waarvan 38,5% assistenten in opleiding, (50% juniors en 50% seniors) en 51,9% erkende gynaecologen.

Ondanks dat de VVOG in de richtlijn over vaginale stuitpartus counseling tot externe versie adviseert bij persisterende stuitligging na 35 weken amenorroeduur, gebeurt er volgens de enquête geen counseling in 10% van de gevallen. De redenen aangehaald voor het gebrek aan counseling waren onvoldoende evidentie uit de literatuur of persoonlijk gebrek aan ervaring met de techniek.

Een externe versie slaagt in grosso modo 50% van de gevallen en door counseling ervoor bij parturientes kan het aantal primaire sectio's dalen. Wel dienen de absolute en relatieve contra-indicaties gekend te zijn: intra-uteriene groeiretardatie, bloeding < 7 dagen geleden, *pre-labour rupture of membranes*, littekenuterus, oligohydramnion, anterieure placenta en/of een circulaire navelstreng rond de hals. De artsen die de externe versies zelf uitvoeren, doen er minder dan 10 per jaar, wat te weinig is. Er is immers een leercurve voor deze technische akte en het succesplateau wordt bereikt na 20 externe versies.

De VVOG stelt in de richtlijnen eveneens dat de risico's van een vaginale stuitbevalling voor het kind, alsook de risico's van de electieve keizersnede voor de moeder, op voorhand met de patiënte dienen besproken te worden. Uit de enquête blijkt echter dat 30% van de gynaecologen een à terme stuitligging sowieso plant voor een sectio. De opgegeven reden

Tabel 1:
Contra-indicaties voor een vaginale stuitbevalling.

	CNGOF 2000	VVOG 2001	ACOG 2006	SOGC 2009	DGGG 2010	RCOG 2017
≥ 37 weeks	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Primipara	✓	/	✓	✓	✓	✓
Multipara	✓	/	✓	✓	✓	✓
Fetal weight >	2.500g	/	2.500g	2.500g	p10	p10
Fetal weight <	4.000g	4.000g	4.000g	4.000g	3.800g	3.800g
Fetal head	Flection	No deflection	Flection	Flection	/	No hyperextension
Circular umbilical cord	✓	/	/	/	/	/
Footling breech	No	No	No	No	No	No
Frank breech	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Complete breech	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Adequate pelvis	Pelvimetry	Unclear	Clinical	Clinical	Clinical	Unclear
Informed consent	Yes	/	Yes	Yes	Yes	Yes

hiervoor is dat ze geen vaginale stuitpartussen meer willen doen, ofwel gesteund op literatuurgegevens met negatieve conclusie, of uit gebrek aan ervaring, of uit vrees voor medicolegale consequenties, of omdat gedacht wordt dat parturiente toch voor een keizersnede zal kiezen.

Het absolute risico op geboortetrauma bij een vaginale stuitpartus is 7/1.000, dit is viermaal zo hoog als bij een keizersnede (1,7/1.000) maar gelijkaardig aan de risico's op een geboortetrauma na een kunstverlossing van een neonaat in hoofdligging met geschat foetaal gewicht boven 3.500 gram. De internationale contra-indicaties voor een vaginale stuitpartus vindt u in **tabel 1** samengevat.

Uit de *Breech Survey* blijkt dat 96% van de gynaecologen minder dan tien stuitbevallingen per jaar uitvoert. Slechts in twee centra worden meer dan tien vaginale stuitbevallingen plaats per jaar. En ook onder de assistenten heeft slechts 40% al een vaginale stuitpartus begeleid onder supervisie. Maar wat als een parturiente zich met een stuit op bekkenbodem aanbiedt of als het tweede lid van een tweeling in stuit indaalt? Hoe behouden we de vaardigheden en hoe geven we ze door aan de volgende generatie gynaecologen?

Uit de *Breech Survey* kon vooreerst geconcludeerd worden dat er nog steeds interesse is vanuit de beroepsgroep voor de vaginale stuitpartus. Vervolgens dat het concept van externe versie ingeburgerd is, maar dat de technieken voor vaginale stuitpartus en externe versie slechts door een minderheid van de artsen frequent uitgevoerd wordt. Het beperkt uitvoeren van deze techniek zou de succeskans negatief kunnen beïnvloeden. Meer dan 75% van de gynaecologen staat open voor vaardigheidstrainingen en counselingstips. De VVOG kan hierbij de sleutelrol spelen door kennis te verlenen, simulatietrainingen te organiseren en de guidelines te herzien op basis van recente internationale richtlijnen. Dit alles zou hopelijk kunnen leiden tot een afname van de angst voor medicolegale vervolging wanneer een vrouw een vaginale stuitbevalling verkiest.

Tot slot zal de toekomst uit wijzen of er behoefte is aan het bundelen van de praktische ervaring met verwijzing naar stuitvriendelijke materniteiten toe.

HERUITVINDING VAN DE VAGINALE STUITBEVALLING

> *Frank Louwen*
(Frankfurt University Klinikum, Duitsland)

Frank Louwen, een begeesterend spreker, vond dat de tijd rijp is om af te stappen van het idee dat een stuitligging pathologisch is en die voortaan te aanzien als een variant van het normale. Ten gevolge van het stijgende aantal sectio's vond ook een stijging van de maternale mortaliteit plaats. Volgens Amerikaanse cijfers ging het om een stijging van 10/100.000 moeders in 1998 tot 14/100.000 in 2004.

De *Cochrane Library* wisselende van mening omtrent de indicatie tot sectio bij een stuitligging over de tijd heen. In 2000 werd initieel geconcludeerd dat er onvoldoende evidentie was voor een primaire sectio (4), in 2001 werd vervolgens geopperd dat een primaire sectio de neonatale morbiditeit en mortaliteit deed dalen ten koste van een minimaal verhoogde maternale morbiditeit (5). Tot slot werd in 2015 opnieuw gevraagd de individuele afweging te maken tussen keizersnede en vaginale stuitpartus en werd er opgroepen strategieën te ontwikkelen die de veiligheid van de vaginale stuitbevalling konden verhogen (6).

Hierop bedachten Frank Louwen en zijn medewerkers dat de neonatale morbiditeit en mortaliteit mogelijk gerelateerd zijn aan de positionering van de vrouw bij een stuitbevalling. Hij adviseerde een stuitbevalling op handen en knieën (*upright position*) in plaats van de standaard lithotomiepositie. In 2017 publiceerde hij een artikel omtrent stuitbevallingen in *upright position,* waarbij het risico op ernstige

foetale en neonatale morbiditeit gerelateerd aan geboortemodus laag was en overeenkomstig met de risico's van een electieve keizersnede. De OR bedroeg 1,37 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,10-19,11 (7).

De moeilijkere stuitpartussen zijn de volkomen stuitligging, de aanwezigheid van een verlengd tweede stadium en een persisterende dorso-posterior positie. In het geval van dystocie draait de neonaat met de schouder voorwaarts en dient het manoeuvre van Louwen te worden toegepast: roteer de neonaat 180° naar de andere kant toe, opdat de andere schouder voor komt en roteer dan 90° terug opdat de schouder vrijkomt. Indien de neonaat stagneert bij beide schouders hanteerde men de *'Frank's nudge'* waarbij met twee duimen de schouders naar posterieur bewogen worden.

Aangezien het gaat om de resultaten van slechts één studie, werd de VBAT-studie (*Vaginal Breech At Term*) gepland: een internationale multicentrische gerandomiseerde klinische studie over de maternale pershouding bij een stuitbevalling. Frank Louwen hoopt dat deze internationale studie leidt tot een *evidence-based guideline* omtrent stuitbevallingen. De studie is op zoek naar centra met meer dan twintig vaginale stuitbevallingen per jaar. Parturientes mogen nullipaar of serotien zijn, het mag een vaginale stuitpartus zijn na een eerdere keizersnede en het geschatte geboortegewicht mag 3.800 gram overschrijden. Strikte exclusiecriteria voor een vaginale stuitbevalling in deze studie werden gedefinieerd als: bewezen foetale anomalie, een pelvische diameter tussen de tuber ischiadica kleiner dan 11cm, volkomen stuitligging en een afwijkend 1e en 2e stadium van de arbeid.

Referenties
1. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. Lancet 2000;356(9239):1375-83.
2. Berhan Y, Haileamlak A. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. BJOG 2016;123(1):49-57.
3. [Mode of delivery and term breech presentation in the PREMODA cohort]. Carayol M, Alexander S, Goffinet F, Bréart G, Alexander S, Uzan S, Subtil D, Carayol M, Foidart JM; Comité Scientifique; Comité de Pilotage. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004;33(1 Suppl):S37-44.
4. Hofmeyr GJ, Hannah ME. Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000166.
5. Hofmeyr GJ, Hannah ME. Planned Caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD000166.
6. Hofmeyr GJ, Hannah M, Lawrie TA. Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2015 Jul 21;(7):CD000166.
7. Louwen F, Daviss BA, Johnson KC, Reitter A. Does breech delivery in an upright position instead of on the back improve outcomes and avoid cesareans? Int J Gynaecol Obstet 2017;136(2):151-61.

Te ontdekken op www.gunaikeia.be

VOLKSWAGEN ARTEON R-DESIGN 2.0 TDI 240, DE GENEN VAN AUDI

Exit de Volkswagen CC, de vroegere topwagen in het gamma van het merk. Voortaan neemt de Arteon de fakkel over. Een wagen met een eigen naam, ongetwijfeld om zich beter te onderscheiden van de Passat en om zijn positie aan de kop van het gamma te verzekeren tot de komst van de toekomstige Phaeton (2020 ten vroegste)…

IMPACT VAN ANTIROOKBELEID DOOR DE OVERHEID

In april 2016 heeft de minister van Volksgezondheid, mevrouw De Block, haar plannen om het tabaksgebruik te verminderen aangekondigd. In dit plan stippelde de minister een traject uit om in 2019 de "neutrale verpakking van tabaksproducten" op de markt te brengen. De bedoeling van neutrale pakjes is de tabaksverpakking minder aantrekkelijk voor jongeren te maken…

1.NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Monuril 3 g granulaat voor drank. **2.KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Monuril bevat 5,631 g fosfomycine trometamol, equivalent aan 3 g fosfomycine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3.FARMACEUTISCHE VORM** Granulaat voor drank. **4.KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** Monuril (fosfomycine trometamol) is aangewezen bij lage, acute, niet-gecompliceerde, bacteriële urineweginfecties bij volwassenen (cystitis), veroorzaakt door aan fosfomycine gevoelige kiemen. Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen. **4.2 Dosering en wijze van toediening** Dosering Bij acute, niet-gecompliceerde urineweginfecties, veroorzaakt door een kiem, gevoelig aan Monuril: 1 zakje van 3 g fosfomycine in een **éénmalige inname**. Bij acute infecties van de lagere urinewegen (cystitis, niet-gonokokken urethritis) veroorzaakt door aan Monuril gevoelige kiemen, volstaat een éénmalige inname van het geneesmiddel (1 zakje van 3 g) om te genezen. In geval van persisterende of terugkerende infecties dringt een meer diepgaand onderzoek zich op, vermits deze gevallen dikwijls wijzen op gecompliceerde urinaire aandoeningen. Wijze van toediening Monuril wordt opgelost in een half glas water en wordt ingenomen bij voorkeur 's morgens nuchter, 's avonds vóór het slapen gaan of 2 à 3 uur vóór de maaltijd, telkens na mictie. Oudere patiënten (> 65 jaar) Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk, uitgezonderd in geval van ernstige nierfunctiestoornis (zie "Nierfunctiestoornis" hieronder evenals rubriek 5.2). Verminderde nierfunctie Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCl) > 10 ml/min) is er geen dosisaanpassing vereist bij éénmalige orale inname (zie rubriek 5.2). Dosisaanpassing kan vereist zijn bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl ≤ 10 ml/min). Omwille van de beperkte klinische gegevens en de te verwachten verhoogde blootstelling aan fosfomycine dient Monuril bij deze patiënten met de nodige omzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2). Verminderde leverfunctie Geen dosisaanpassingen vereist. Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van Monuril bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring CrCl < 10 ml/min). Niet toedienen aan kinderen onder de 5 jaar. Patiënten die hemodialyse ondergaan. **4.8 Bijwerkingen** De meest voorkomende nevenwerkingen na een éénmalige inname van fosfomycine trometamol hebben betrekking op het maagdarmstelsel, namelijk diarree. Deze zijn gewoonlijk zelflimiterend in de tijd en verdwijnen spontaan. Onderstaande lijst geeft de ongewenste effecten weer die werden gerapporteerd bij het gebruik van Monuril tijdens klinische studies of uit de post-marketing ervaring. De frequentie van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000), niet gekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Systeem orgaanklasse/ Bijwerkingen:** Maagdarmstelselaandoeningen: *Vaak:* Diarree, nausea, dyspepsie. *Soms:* Abdominale pijn, braken. *Niet gekend:* Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4). Infecties en parasitaire aandoeningen: *Vaak: Vulvovaginitis.* Zenuwstelselaandoeningen: *Vaak:* Hoofdpijn, duizeligheid. *Soms:* Paresthesie. Hartaandoeningen: *Zelden:* Tachycardie. Huid- en onderhuidaandoeningen: *Soms:* Rash, urticaria, pruritus. *Niet gekend:* Angio-oedeem. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: *Soms:* Vermoeidheid. Bloedvataandoeningen: *Niet gekend:* Hypotensie. Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: *Niet gekend:* Astma. Immuunsysteemaandoeningen: *Niet gekend:* Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, overgevoeligheid. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: FAGG. Afdeling Vigilantie. EUROSTATION II. Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7.HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Zambon N.V., E. Demunterlaan 1/9, 1090 Brussel. **8.NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** BE146167. **10.DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST** Goedkeuringsdatum: 03/2016. **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift.

	Publiekprijs	Remgeld actieve patiënt of WIGW:
Monuril 3 g granulaat voor drank x 1 zakje	9,51 €	3,44 €

Monuril®

MARKTLEIDER*

FOSFOMYCINE TROMETAMOL
VOOR ACUTE NIET GECOMPLICEERDE CYSTITIS

- Beperkte resistentie aan Monuril® (1)
- Langdurig therapeutisch effect (2)
- Hoge therapietrouw (3)
- Hoog patiëntencomfort (3)

MONURIL TERUGBETAALD VOOR ACUTE NIET GECOMPLICEERDE CYSTITIS

EEN EERSTE KEUZE**

in de meest recente richtlijnen (4)

(1) G.G. Zhanel et al. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2016;2016:2082693. (2) T. Bergan Rev. Contemp. Pharmacother. 1995;6:55-62. (3) SKP Monuril® - 03/2016. (4) European Association of Urology Guidelines 2017. *IMS Selling In Data - Units - 01/2018. **Bij gezonde vrouwen voor de behandeling van niet gecompliceerde cystitis.

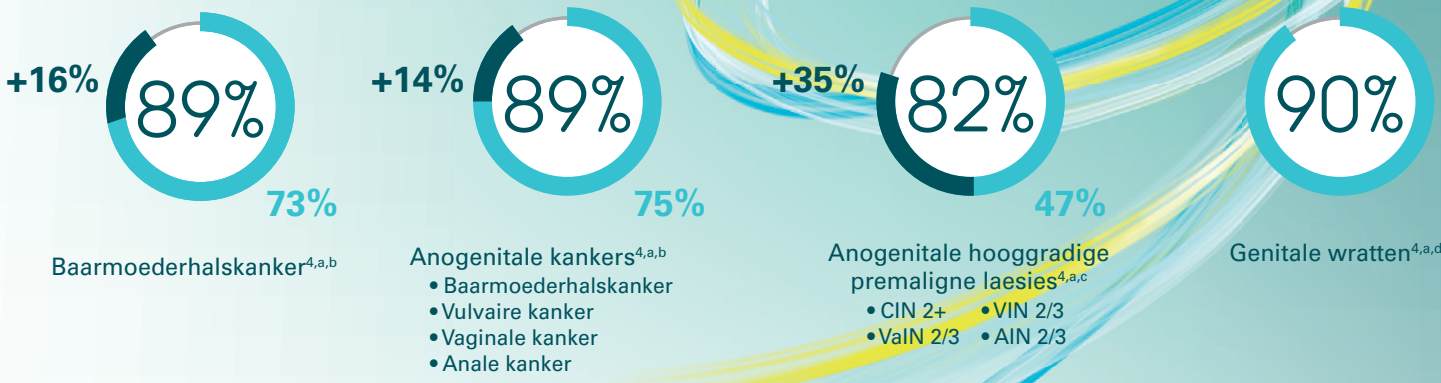
ZAMB/MON/MAY2018/09/MAY2018

Zambon

GARDASIL® 9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

Publiekprijs: 134,52 €.
Terugbetaald in categorie Bf*

GARDASIL® 9 biedt een **directe**, en versus het 4-valent HPV-vaccin, een **hogere bescherming** tegen HPV-types die de oorzaak zijn van[1,2,3]:



Baarmoederhalskanker[4,a,b]

Anogenitale kankers[4,a,b]
- Baarmoederhalskanker
- Vulvaire kanker
- Vaginale kanker
- Anale kanker

Anogenitale hooggradige premaligne laesies[4,a,c]
- CIN 2+
- VIN 2/3
- VaIN 2/3
- AIN 2/3

Genitale wratten[4,a,d]

● Bescherming tegen HPV types 16/18 (oncogene types) of 6/11 (genitale wratten)[4]

● Bescherming tegen HPV types 31/33/45/52/58[4]

*Voor alle meisjes vanaf 12 jaar tot en met 18 jaar en volgens aanbevolen dosering. Remgeld voor gewoon verzekerden: € 11,90; Remgeld voor patiënten met verhoogde tegemoetkoming: € 7,90.[5]

Vooraleer voor te schrijven, gelieve de wetenschappelijke bijsluiter te raadplegen.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen. **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Gardasil® 9 suspensie voor injectie. Gardasil® 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit. 9-valent humaan papillomavirusvaccin (recombinant, geadsorbeerd). **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 1 dosis (0,5 ml) bevat circa: Humaan papillomavirus[1] type 6-L1-eiwit[2,3] 30 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 11-L1-eiwit[2,3] 40 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 16-L1-eiwit[2,3] 60 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 18-L1-eiwit[2,3] 40 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 31-L1-eiwit[2,3] 20 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 33-L1-eiwit[2,3] 20 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 45-L1-eiwit[2,3] 20 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 52-L1-eiwit[2,3] 20 microgram ; Humaan papillomavirus[1] type 58-L1-eiwit[2,3] 20 microgram. [1] Humaan papillomavirus = HPV ; [2] L1-eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinant-DNA-technologie ; [3] Geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaatadjuvans (0,5 milligram Al). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Suspensie voor injectie. Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit. Heldere vloeistof met een witte neerslag. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** Gardasil 9 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf een leeftijd van 9 jaar tegen de volgende door HPV veroorzaakte aandoeningen: premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus veroorzaakt door HPV-typen waartegen dit vaccin werkzaam is; genitale wratten (*condylomata acuminata*) veroorzaakt door specifieke HPV-typen. Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de gegevens die deze indicaties ondersteunen. Het gebruik van Gardasil 9 dient in overeenstemming te zijn met de officiële aanbevelingen. **4.2 Dosering en wijze van toediening** Dosering ***Personen van 9 tot en met 14 jaar op het moment van de eerste injectie*** Gardasil 9 kan worden toegediend volgens een schema van 2 doses (zie rubriek 5.1). De tweede dosis moet tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis worden toegediend. Als de tweede vaccindosis eerder dan 5 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een derde dosis worden toegediend. Gardasil 9 kan ook worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden). De tweede dosis dient ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven. ***Personen van 15 jaar en ouder op het moment van de eerste injectie*** Gardasil 9 dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden). De tweede dosis dient ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven. Het gebruik van Gardasil 9 moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen. Het wordt aanbevolen om bij personen die een eerste dosis Gardasil 9 krijgen, de vaccinatiereeks ook af te maken met Gardasil 9 (zie rubriek 4.4). De behoefte aan een boosterdosis is niet vastgesteld. Er zijn voor Gardasil 9 geen onderzoeken met een vaccinatiereeks met verschillende HPV-vaccins (uitwisselbaarheidsonderzoeken) verricht. Personen die in het verleden gevaccineerd zijn met een reeks bestaande uit 3 doses van een quadrivalent vaccin tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil ofte-wel Silgard), verder aangeduid als 'qHPV-vaccin', kunnen gevaccineerd worden met 3 doses Gardasil 9 (zie rubriek 5.1). ***Pediatrische patiënten (kinderen < 9 jaar)*** De veiligheid en werkzaamheid van Gardasil 9 bij kinderen jonger dan 9 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). ***Vrouwen ≥ 27 jaar*** De veiligheid en werkzaamheid van Gardasil 9 bij vrouwen vanaf 27 jaar zijn niet vastgesteld. Wijze van toediening Het vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. Bij voorkeur wordt het toegediend ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij. Gardasil 9 mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal worden geïnjecteerd. Het vaccin mag niet in dezelfde spuit met een ander vaccin of oplossing worden gemengd. Voor instructies over het hanteren van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Personen die in het verleden na toediening van Gardasil 9 of Gardasil/Silgard last hebben gekregen van overgevoeligheid, mogen Gardasil 9 niet krijgen. **4.8 Bijwerkingen *A. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*** In 7 klinische onderzoeken kregen personen Gardasil 9 toegediend op de dag van opname in het onderzoek en circa 2 en 6 maanden daarna. Gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil 9 werd met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) de veiligheid geëvalueerd. In totaal kregen 15.776 personen Gardasil 9 (10.495 personen van 16 tot en met 26 jaar en 5281 adolescenten van 9 tot en met 15 jaar op het moment van de opname in het onderzoek). Er waren weinig personen (0,1%) die hun deelname aan het onderzoek vanwege ongewenste ervaringen stopzetten. De bijwerkingen die bij gebruik van Gardasil 9 het vaakst werden waargenomen, waren bijwerkingen op de injectieplaats (bij 84,8% van de gevaccineerde personen binnen 5 dagen na een vaccinatiebezoek) en hoofdpijn (bij 13,2% van de gevaccineerde personen binnen 15 dagen na een vaccinatiebezoek). Deze bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van intensiteit. ***B. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm Klinische onderzoeken*** De bijwerkingen die werden aangemerkt als ten minste mogelijk verband houdend met de vaccinatie, zijn ingedeeld naar frequentie. Hierbij zijn de volgende frequentieaanduidingen gebruikt: Zeer vaak (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100, < 1/10). Systeem/orgaanklasse / Frequentie / Bijwerkingen. Zenuwstelselaandoeningen: Zeer vaak: hoofdpijn ; Vaak: duizeligheid. Maagdarmstel-selaandoeningen: Vaak: misselijkheid. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Zeer vaak: op de injectieplaats: pijn, zwelling, erytheem ; Vaak: pyrexie, vermoeidheid, op de injectieplaats: pruritus, bloeduitstorting. In een klinisch onderzoek met 1053 gezonde adolescenten van 11 tot en met 15 jaar bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil 9 en een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] vaker melding werd gemaakt van reacties op de injectieplaats (zwelling, erytheem), hoofdpijn en pyrexie. De waargenomen verschillen waren < 10%, en bij de meeste patiënten werden de bijwerkingen aangeduid als licht tot matig van intensiteit (zie rubriek 4.5). ***Postmarketingervaring*** De onderstaande ongewenste ervaringen werden na de goedkeuring van het qHPV-vaccin spontaan gemeld na het gebruik van dat vaccin, en zouden na het in de handel komen van Gardasil 9 ook gezien kunnen worden. De postmarketingveiligheidsbevindingen met het qHPV-vaccin zijn relevant voor Gardasil 9, aangezien de vaccins L1-HPV-eiwitten van 4 HPV-typen gemeenschappelijk hebben. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gerapporteerd werden en betrekking hebben op een populatie van onduidelijke grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie van deze bijwerkingen te maken of om voor alle bijwerkingen een causaal verband met blootstelling aan het vaccin vast te stellen. Infecties en parasitaire aandoeningen: cellulitis op de injectieplaats. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: idiopathische trombocytopenische purpura, lymfadenopathie. Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasme en urticaria. Zenuwstelselaandoeningen: acute gedisseminеerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré, syncope die soms gepaard gaat met tonisch-klonische bewegingen. Maagdarmstelselaandoeningen: braken. Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: artralgie, myalgie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, rillingen, malaise. ***Melding van vermoedelijke bijwerkingen*** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Afdeling Vigilantie. EUROSTATION II. Victor Hortaplein, 40/ 40. B-1060 Brussel. (Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** MSD Vaccins, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankrijk **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/15/1007/001, EU/1/15/1007/002, EU/1/15/1007/003 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2015 **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 02/2017. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu **AFLEVERING**: enkel op medisch voorschrift.

Referenties: 1. Gardasil® 9 SPC 02/2017. **2.** Gardasil® SPC 03/2017. **3.** Joura EA. et al. A 9-Valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372:711–723. **4.** Hartwig S. et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90–100. **5.** Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI): HPV vaccinatie. http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11460&view=pvt&vmp_group=36053. Last access: 13/2/2018. **a. Studieopzet:** Er werd gebruik gemaakt van de incidentiecijfers uit de IARC-database, kankerregisters, literatuur en bevolkingsgegevens van Eurostat. De last die veroorzaakt wordt door de HPV-types aanwezig in beide vaccins, werd geschat door het toepassen van de relatieve bijdrage van de respectievelijke HPV-types uit epidemiologische onderzoeken[4]. **b.** Gegevens voor 32 Europese landen (alle 31 EMA (European Medicines Agency/Europees geneesmiddelenagentschap) landen + Zwitserland) werden gehaald uit de databank kankerincidentie uit 5 continenten (CI5), Volume X vanaf 2003-2007. Op basis van de geslachts- en leeftijdsgebonden gegevens over kankerincidentie beschikbaar in CI5 Volume X en de populatiegegevens van Eurostat 2013, is het gemiddeld jaarlijks aantal nieuwe kankers op elke specifieke anatomische site in de geselecteerde landen geëxtrapoleerd. De totale HPV-prevalentie en het gemiddeld aantal nieuwe kankers toegeschreven aan HPV 16, 18 en HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 werden geëxtraheerd uit de meest relevante gepubliceerde gegevens voor elke specifieke anatomische site[4]. **c.** Gegevens gebaseerd op een literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd om leeftijdsspecifieke incidentie-gegevens voor CIN 2/3, AIS, VIN 2/3 en VaIN 2/3 in Europa te achterhalen. Aangezien er geen leeftijdsspecifieke incidentie-gegevens beschikbaar zijn voor AIN 2/3, werd op basis van de geslachts- en leeftijdsgebonden gegevens beschikbaar in het Deens register van pathologie een extrapolatie uitgevoerd naar de vrouwelijke en mannelijke bevolking in alle 31 Europese landen[4]. **d.** Gegevens voor genitale wratten zijn afkomstig uit een literatuuroverzicht en geëxtrapoleerd naar de bevolking van elk land met gebruikmaking van 2013 Eurostat populatiegegevens[4].

AIN = anale intra-epitheliale neoplasie; AIS = adenocarcinoma in situ; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; HPV = humaan papillomavirus; VaIN = vaginale intra-epitheliale neoplasie; VIN = vulvaire intra-epitheliale neoplasie.

MSD Belgium BVBA, Lynx Binnenhof, 5 /1200 Brussel - VACC-1205903-0051. Date of last revision: 02/2018.

MSD

Hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie: snijranden of HPV-test na behandeling?

Marc Arbyn[1], Jean Gondry[2]
1. Eenheid Kankerepidemiologie, Kankercentrum, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel
2. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France

De kans op genezing is hoger na volledige excisie van een cervicaal precancereus letsel en wordt beschouwd als een kwaliteitsindicator voor colposcopische praktijk. Het risico op premature bevalling neemt echter toe met de grootte van de excisie. Het balanceren tussen een succesvolle behandeling en een beperking van het obstetrische risico, is een moeilijke uitdaging. Vorige reviews werden geüpdatet betreffende het risico op therapeutisch falen geassocieerd met de status van de snijranden en de accuraatheid van HPV-testing om het risico op residueleof recurrente cervicale prekanker te voorspellen. Cervicale prekanker werd gedefinieerd als cervicale intra-epitheliale neoplasie van graad 2 of 3 (CIN2+). In een nieuwe meta-analyse vergelijken we de accuraatheid van de snijrandstatus met hrHPV-testing. Het gemiddeld aantal excisies met positieve randen was 23% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 20-26%) en varieerde volgens de chirurgische techniek (van 18% voor laserconisatie tot 26% voor lusexcisie van de transformatiezone) en nam toe met de ernst van het behandelde letsel. Het gepoolde risico van residuele of recurrente CIN2+ was 7% (BI: 5-8%). Dit risico was vijfmaal (BI: 3,2-7,2) groter bij positieve dan bij negatieve snijranden. Het risico was het hoogst wanneer de endocervicale snijranden positief waren. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit om residuele of recurrente CIN2+ te voorspellen was 56% (BI: 46-66%) en 84% (BI: 79-88%) voor de snijrandstatus, en 91% (BI: 82-96%) en 84% (BI: 77-89%), respectievelijk voor hrHPV-testing. De snijrandstatus was 41% minder sensitief, maar niet specifieker dan hrHPV. Een negatief hrHPV-resultaat na behandeling was geassocieerd met een risico van CIN2+ van 0,8%, terwijl dit 3,7% was bij vrije snijranden. Het risico op residuele of recurrente CIN2+ is significant groter in geval van positieve snijranden. hrHPV-testing na behandeling voorspelt echter op accuratere wijze de uitkomst.

G2111N

INLEIDING

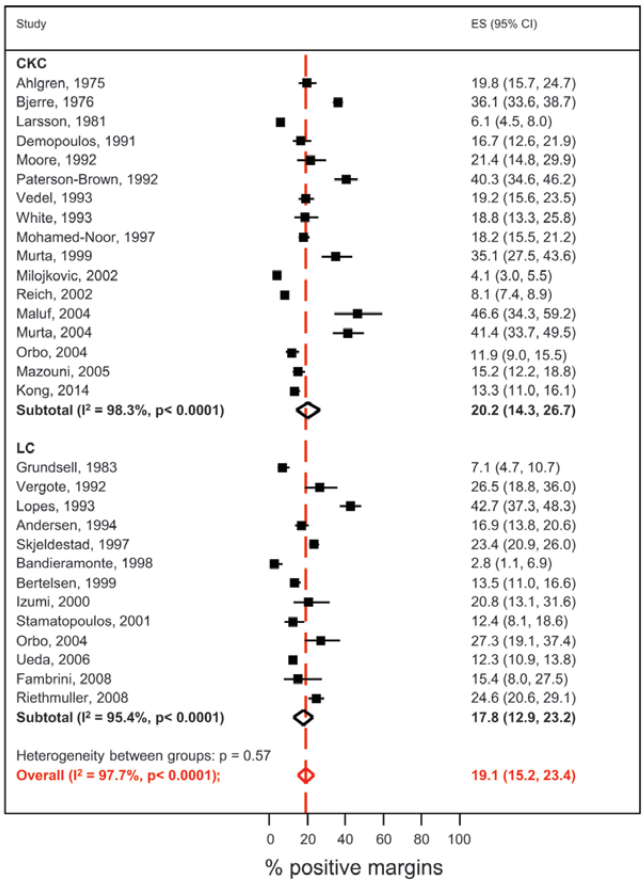
Lokale chirurgische excisie met LLETZ (*large loop excision of the transformation zone*) is vandaag de meest gebruikte methode voor de behandeling van hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie, van CIN-graad 2 of 3 (CIN2, CIN3) (1). De bedoeling is om het letsel in extenso te verwijderen, wat geverifieerd kan worden door histologisch onderzoek van de endo- en exocervicale snijranden. Het risico op therapeutisch falen (residuele of terugkerende CIN2 of erger [CIN2+]) is significant groter wanneer de snijranden positief zijn voor de aanwezigheid van CIN. Volgens een meta-analyse, tien jaar geleden gepubliceerd, is het risico op een recidief zesmaal zo groot wanneer de snijranden van de conus positief zijn dan wanneer die negatief zijn (2). Om deze reden beschouwt de Europese Federatie voor Colposcopie (EFC) het percentage conisaties met negatieve marges als een kwaliteitsindicator voor goede gynaecologische praktijk met als streefdoel minstens 80% volledige excisies (of ten hoogste 20% positieve snijranden) (3).

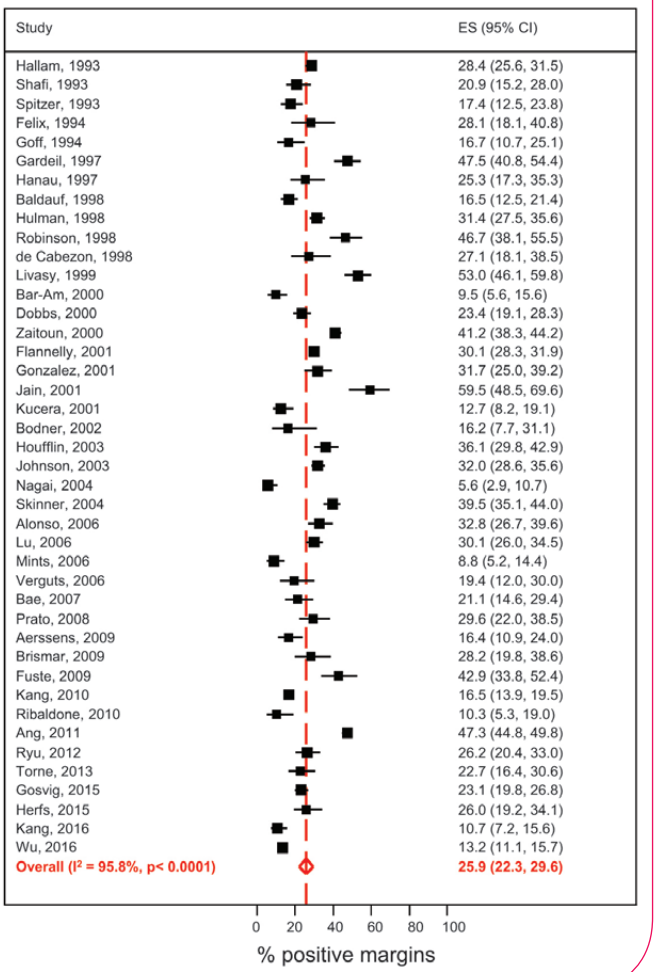
Het streven naar een zo laag mogelijk oncologisch risico kan echter aanleiding geven tot bredere en diepere excisies en daarbij ook tot een grotere kans op obstetrische en neonatale bijwerkingen bij vrouwen die zwanger worden na een CIN-behandeling (4, 5).

Testing voor hoogrisicotypes van het humaan papillomavirus (hrHPV) na de behandeling van voorlopers van cervixkanker wordt sinds enkele jaren toegepast om een mogelijk recidief te voorspellen (1). Systematische reviews hebben aangetoond dat een hrHPV-test uitgevoerd enkele maanden na de behandeling van CIN gevoeliger is en even specifiek in vergelijking met cytologisch onderzoek (6, 7). De relatieve accuraatheid van hrHPV-testing versus de status van de snijranden werd nog niet in een meta-analyse opgenomen.

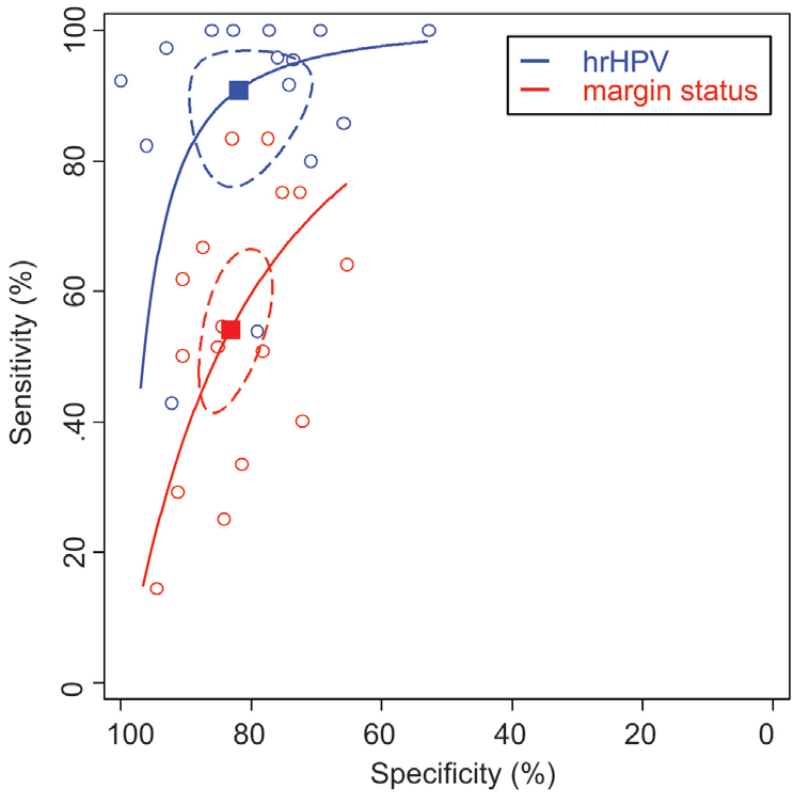
In 2016 aanvaardde de Eenheid Kankerepidemiologie van het Belgische Kankercentrum een opdracht van de EFC om de evidentie over het klinische nut van de snijrandstatus als kwaliteitsindicator te evalueren.

Figuur 1:
Percentage conisaties met positieve snijranden voor drie chirurgische technieken. Links: *cold knife conisation* (CKC) en laserconisatie (LC). Rechts: lusexcisie van de transformatiezone (LETZ) [bron: Arbyn et al., Lancet Oncol 2017) (8)].





Figuur 2:
Summary ROC-plot van de sensitiviteit als een functie van de specificiteit van de snijrandstatus van de conus (rood) en posttherapeutische hrHPV-testing (blauw) om residuele of recidiverende CIN2+ te voorspellen bij vrouwen behandeld voor cervicale prekanker.



ROC: *receiver operation characteristic*

MATERIAAL EN METHODEN

Diverse nieuwe meta-analyses werden uitgevoerd en oudere geüpdatet om de volgende klinische vragen te beantwoorden betreffende vrouwen die behandeld zijn met lokale chirurgische technieken voor een hooggradig CIN-letsel:

- wat is het gemiddelde percentage van conisaties met positieve snijranden?
- wat is de kans van therapeutisch falen in geval van positieve (= positief predictieve waarde) versus negatieve snijranden (= 1 min negatief predictieve waarde)?
- wat is de specificiteit en gevoeligheid van de snijrandstatus vs. HPV-testing om residuele of recidiverende CIN2+ te voorkomen?
- wat is de klinische utiliteit van de snijrandstatus?
- in welk percentage wordt de EFC-richtlijn (< 20% positieve wondranden) bereikt?

Relevante referenties werden opgezocht in Pubmed MEDLINE, Embase en CENTRAL over de periode 1975-2016. De toegepaste zoektermen kunnen teruggevonden worden in Arbyn et al. (8). Citaten van vorige meta-analyses over het studieonderwerp (2, 6, 7) werden gescreend via scopus.com.

Studies werden geïncludeerd als de volgende criteria waren vervuld:

- vrouwen waren behandeld met lokale chirurgie voor histologisch geconfirmeerde cervicale prekanker (CIN2 of CIN3);
- met verificatie van de sectieranden en eventueel ook HPV-testing tussen 3 tot 9 maanden na de ingreep;
- de gemiddelde opvolging was minstens 18 maanden met
- histologische confirmatie van residuele of recidiverende CIN2+.

Voor de pooling van proporties (voorkomen van therapeutisch falen in het algemeen en bij positieve en negatieve marges) werd een random-effect-model gebruikt voor meta-analyse van binomiale data (9). Relatieve risico's (risico van therapeutisch falen bij positieve versus negatieve marges) werden gepoold met een random-effect-model voor ratio's van proporties (10). Een bivariaat normaal model werd gebruikt voor het poolen van sensitiviteit en specificiteit (11, 12). De utiliteit van snijrandstatus en posttherapeutische HPV-testing werd geëvalueerd met pretest-posttestprobabiliteit (PPP)-plots (13). Voor meer details verwijzen we naar het hoger genoemde artikel in *the Lancet Oncology* (8).

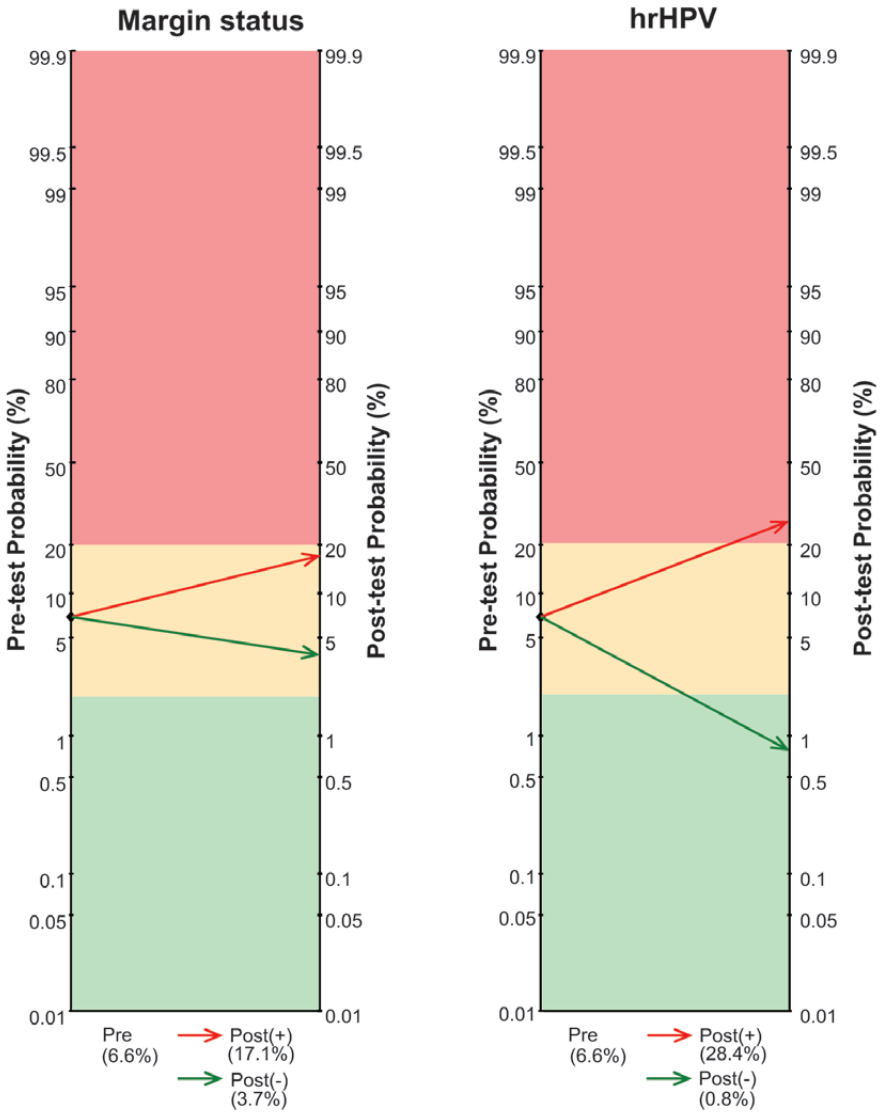
RESULTATEN

> GESELECTEERDE STUDIES

In totaal werden 96 studies geïncludeerd waarbij data konden worden geëxtraheerd van 44.446 vrouwen behandeld voor cervicale prekanker. Vijfentwintig studies bevatten informatie over accuraatheid van de snijrandstatus om residuele of recurrente CIN2+ te voorspellen, waarvan 18 studies ook over HPV-testing na de behandeling.

> PERCENTAGE POSITIEVE MARGES EN THERAPEUTISCH FALEN

Het gemiddelde percentage conisaties met positieve marges was 23,1% (95%-BI: 20,4-25,9%) Het hoogste percentage werd



Figuur 3: Pretest- and posttestprobabiliteit van residuele of recurrente CIN2+ na behandeling van CIN2+, volgens de snijrandstatus (links) of volgens het hrHPV-testresultaat 3-9 maanden na de behandeling (rechts). Afkappingspunten bij 2% en 20% bepalen risicozones en het verdere beleid. Als het posttestrisico van CIN2+ groter is dan 20% (rode zone), is doorverwijzing voor colposcopie aangeraden; wanneer het posttestrisico van CIN2+ kleinr dan 2%, is verdere routinescreening aanbevolen; bij een posttestrisico tussen 2-20% is verdere surveillance aangewezen.

gevonden bij LLETZ (25,9%; 95%-BI: 22,3-29,6%), gevolgd door *cold knife conisation* (CKC) (20,2%; 95%-BI: 14,3-26,7%) en laserconisatie (LC) (17,8%; 95%-BI: 12,9-23,2%) (**Figuur 1**). De frequentie van excisies met positieve marges nam significant toe met de ernst van het letsel (p = 0,019). In 7% (6,6%; 95%-BI: 4,9-8,4%) van de behandelde prekankergevallen werd residuele of recurrente CIN2+ waargenomen.

> PREDICTIEVE WAARDEN VAN DE SNIJRANDSTATUS

Het risico op posttherapeutische CIN2+ was 17,1% (95%-BI: 12,7-22,1%) in geval van positieve randen en was hoger na CKC (25,6%; 95%-BI: 19,6-32,2%), en lager na LC (14,1%; 95%-BI: 3,0-29,5%) of LLETZ (15,6%; 95%-BI: 9,2-23,3%). Het risico op CIN2+ bij vrouwen met negatieve randen was 3,7% (95%-BI: 2,5-5,1%) met geen significante verschillen tussen de chirurgische technieken. Het relatieve risico voor vrouwen met positieve vs. negatieve snijranden was 4,8 (95%-BI: 3,2-7,2%; p < 0,001). Wanneer enkel de ectocervicale marges waren aangetast, was het falingspercentage 7,2% (95%-BI: 0-23,6%). Dit risico was meer dan dubbel zo groot wanneer alleen de endocervicale randen (16,3%; 5,9-29,9%) of beide randen (endo- en ectocervicale) (18,9%; 95%-BI: 0,0-62,9%) waren aangetast.

> SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT VAN DE SNIJRANDSTATUS

De gemiddelde sensitiviteit en specificiteit van de snijrandstatus om residuele of recurrente CIN2+ te voorspellen was respectievelijk 55,8% (95%-BI: 45,8-65,5%) en 84,4% (95%-BI: 79,5-88,4%). De accuraatheid verschilde niet significant over de chirurgische procedures. HPV-testing toonde een gemiddelde sensitiviteit van 91,0% (95%-BI: 82,3-95,5%) en een specificiteit van 83,8% (95%-BI: 77,7-88,7%). De snijrandstatus was 38% minder sensitief (ratio snijranden/HPV = 0,62; 95%-BI: 0,53-0,72) maar even specifiek (ratio: 1,01; 95%-BI: 0,97-1,06) in vergelijking met hrHPV-testing (**Figuur 2**).

In slechts vijf studies werd de accuraatheid van de combinatie van de snijrandstatus en hrHPV-testing na behandeling beschreven. De gemiddelde sensitiviteit en specificiteit van de twee testen samen was respectievelijk 99,1% (95%-BI: 94,7-100%) en 57,6% (95% BI: 47,4-67,5%). De combinatie was sensitiever maar significant minder specifiek (ratio = 0,75; 95%-BI: 0,67-0,84) dan HPV-testing alleen. De accuraatheid van HPV-testing was niet significant verschillend bij vrouwen met positieve of negatieve snijranden.

> KLINISCH BELANG VAN DE SNIJRANDSTATUS EN HPV-TESTING

De PPP-plots (**Figuur 3**) tonen aan dat positieve snijranden geassocieerd zijn met een risico dat 20% niet overstijgt, terwijl negatieve snijranden geassocieerd zijn met een risico op CIN2+ dat hoger is dan 2%. Een positieve HPV-test na behandeling verhoogt het risico op therapeutisch falen tot 28%, terwijl een negatief hrHPV-resultaat het risico doet dalen tot 0,8%. De stratificatie van het risico van CIN2+ in functie van de gecombineerde snijrand- en HPV-status na behandeling identificeerde één groep met hoog risico op therapeutisch falen (53% als randen en HPV beide positief), één groep met een intermediaire kans (13% indien negatieve randen en HPV positief), en twee groepen met laag risico (risico ≤ 1% indien HPV-negatief met positieve of negatieve randen).

> SNIJRANDSTATUS ALS KWALITEITSCRITERIUM

De EFC-richtlijn om in minder dan 20% van de excisies positieve snijranden te bekomen, werd niet bereikt in 56% van de geïncludeerde studies. Dit percentage verschilde over de chirurgische technieken: 35% voor CKC, 46% voor LC en 67% voor LLETZ.

DISCUSSIE

> BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

De meta-analyses tonen aan dat gemiddeld 7% van de behandelingen voor CIN2+ falen en dat het risico ongeveer vijfmaal hoger is in geval van positieve marges. Nochtans is de snijrandstatus een weinig nauwkeurige predictor van residuele of recurrente CIN2+ met een lage sensitiviteit en een middelmatige specificiteit. HPV-testing daarentegen is gevoelig en niet minder specifiek, en voorspelt daarom veel beter succes of mislukking van de behandeling.

> De leeftijd van de patiënt, de grootte van het letsel en de ervaring van de gynaecoloog kunnen alle bijdragen tot succes of mislukking van de behandeling.

> KLINISCHE UTILITEIT

Meta-analyses van de diagnostische accuraatheid van testen geven niet direct het klinische nut aan van het gebruik ervan in een bepaalde context. De PPP-plots tonen hoe het risico op ziekte verandert in functie van het testresultaat en suggereren een directe vertaling naar beleidsopties. Een vrouw die HPV-positief is na de behandeling heeft een gemiddeld risico van 28% (posttestrisico in de rode zone), wat suggereert dat verdere diagnostische finetuning gerechtvaardigd is. Als de HPV-test negatief is, dan daalt het risico op residuele of recurrente CIN2+ tot onder 1% en komt men in de groene zone van de PPP-plot terecht, wat suggereert dat het redelijk veilig is om de patiënt te verwijzen naar routinescreening. Kennis van de snijranden verandert het risicoprofiel niet dusdanig. Zowel bij positieve als bij negatieve randen blijft het risico binnen de 2-20% (gele zone). Het beleid voor verder management kan dus niet duidelijk worden bepaald op basis van de snijranden.

De meta-analyse toont aan dat in de meerderheid van de studies de EFC-aanbeveling (< 20% positieve randen) niet wordt bereikt. Bovendien moet erop gewezen worden dat pogingen om dit criterium te vervullen, kunnen leiden tot een verhoogde kans op toekomstige obstetrische morbiditeit gezien de positieve associatie tussen de grootte van de conus en het risico op premature bevalling (14, 15).

> BEÏNVLOEDENDE FACTOREN

De leeftijd van de patiënt, de grootte van het letsel en de ervaring van de gynaecoloog kunnen alle bijdragen tot succes of mislukking van de behandeling. Diverse auteurs observeren een hoger risico op recurrente CIN2+ bij oudere vrouwen (16-20). In zekere studies werd een verband gevonden tussen risico op een recidief van prekanker en de grootte van de conus (21-23), terwijl in andere studies geen verband kon worden aangetoond (24). Bevindingen van een aantal studies suggereerden dat goed opgeleide colposcopisten een lager percentage van positieve randen hebben (21, 25, 26), en in één studie werd aangetoond dat dit gepaard ging met minder recidieven van CIN2+ (21).

Het hogere percentage positieve randen na LLETZ kan deels uitgelegd worden door de fragmentatie van meerdere excisies en diathermie-effecten die de histologische interpretatie van de randen bemoeilijken en kunnen leiden tot valspositieve resultaten (27). In eerdere meta-analyses werd geen verschil gevonden in gevoeligheid en specificiteit tussen hrHPV-testen, wanneer men de lijst beperkt tot Hybrid Capture II en gevalideerde PCR-testen (7). Inclusie van meer nieuwe HPV-testen leidt echter ook tot significante heterogeniteit. De literatuur toont eenduidig aan dat de specificiteit aanzienlijk verbetert wanneer hetzelfde HPV-type wordt gedetecteerd in de conus en na behandeling (28-33). Sommige studies rapporteren dat typespecifieke HPV-persistentie gepaard gaat met een verlies van gevoeligheid (28, 29), maar observeerden geen verlies (30, 31).

> STERKE EN ZWAKKE ELEMENTEN VAN DE META-ANALYSE

Ondanks inclusie van bijna 100 studies met gegevens over ongeveer 45.000 behandelde vrouwen, waren de betrouwbaarheidsintervallen rond de gepoolde schattingen voor positiviteit, frequentie van therapeutische accuraatheid en predictieve waarden van

de snijrandstatus telkens breed wegens de significante interstudieheterogeniteit. De substantiële heterogeniteit suggereert lage reproduceerbaarheid van de beoordeling van de randen en limiteert het gebruik ervan als een kwaliteitsindicator. Naast statistische heterogeniteit, moeten we ook nog belangrijke verschillen noteren onder de geselecteerde studie wat design, timing en duur van follow-upvisites en evaluatie van de uitkomst betreft.

Een algemene restrictie inherent aan meta-analyses van geaggregeerde data geëxtraheerd uit gepubliceerde literatuur is het beperkte aantal mogelijk beïnvloedende factoren dat in rekening kan worden gebracht. Daardoor kon subgroepmeta-analyse en metaregressie om de rol van factoren in te schatten, zoals leeftijd, ernst, grootte van het letsel en de transformatiezone, en het type, niet worden uitgevoerd. IPD (individuele patiëntdata) en een meta-analyse van grote studies van hoge kwaliteit zouden een belangrijke verdieping van kennis kunnen opleveren, zoals de COSPCC-studie, gefinancierd door het Franse Nationaal Kankerinstituut, dat de relatie bestudeert tussen de diepte van de conus en het risico op premature geboorte (34).

> VERDER ONDERZOEK

Een recente geüpdatete meta-analyse over obstetrische morbiditeit geassocieerd met een vorige behandeling van CIN includeerde 69 studies, terwijl deze meta-analyse in verband met therapeutisch falen 96 studies bevat (15). Het is heel merkwaardig dat geen enkel rapport opgenomen in om het even welke van deze twee reviews beide uitkomsten (oncologisch of obstetrische) bestudeert binnen één onderzoek. Een sterke aanbeveling voor toekomstig onderzoek is om grote linkagestudies op te zetten in landen met goede populatieregisters die individuele data samen brengen met gegevens van:

- centra gespecialiseerd in diagnose en behandeling van cervixprekanker;
- geboortegegevens;
- pathologieregisters die informatie over recidiverende letsels en kanker kunnen capteren.

Alleen informatie van dergelijke grote linkagestudies kunnen precieze en gekwantificeerde kennis opleveren die moet toelaten om de juiste balans te bepalen tussen therapeutisch succes en obstetrische veiligheid.

CONCLUSIES

Onze meta-analyse bevestigt dat het risico van residuele of recurrente CIN2+ significant hoger is bij positieve snijranden, alhoewel een hrHPV-test na de behandeling een accuratere voorspelling toelaat van de uitkomst van de behandeling. Het is aan de gynaecoloog om de juiste balans te vinden tussen een zo volledig mogelijke excisie van het precancereuze letsel en het beperken van de hoeveelheid weefsel dat wordt verwijderd bij vrouwen met kinderwens. Bij oudere vrouwen daarentegen kan prioriteit worden gegeven aan het bekomen van negatieve snijranden.

Funding: deze studie werd gefinancierd door de *European Federation of Colposcopy*, het *Institut national du Cancer* (Parijs, via de Universiteit van Amiens) en het *COHEAHR Network (grant No. 603019)* gesponsord door het *7th Framework Programme of DG Research and Innovation*, Europese Commissie.

Referenties

1. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for management of abnormal cervical cytology, Part 2. Cytopathology 2009;20:5-16.
2. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:985-93.
3. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, et al. European Federation of Colposcopy Quality Standards Delphi Consultation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;170:255-8.
4. Kyrgiou M, Kalliala IE, Mitra A, et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD009836.
5. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Peri-natal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. BMJ 2008;337:a1284.
6. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006;24 (SUPPL. 3):S78-S89.
7. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F88-F99.
8. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical pre-cancer as predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2017;18:1665-79.
9. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. Arch Public Health 2014;72:39.
10. Harris R, Bradburn M, Deeks J, Harbord R, Altman D, Sterne J. metan: fixed- and random-effects meta-analysis. Stata Journal 2008;8:3-28.
11. Harbord RM, Whiting P. metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. The Stata Journal 2009;9:211-29.
12. Takwoingi Y, Guo B, Riley RD, Deeks JJ. Performance of methods for meta-analysis of diagnostic test accuracy with few studies or sparse data. Stat Methods Med Res 2017;26(4):1896-1911.
13. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, et al. Genotyping for human papillomavirus types 16 and 18 in women with minor cervical lesions: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2017;166:118-27.
14. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol 2009;114:1232-8.
15. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD012847.
16. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? BJOG 2001;108:1025-30.
17. Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24:541-3.
18. Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. Gynecol Oncol 2006;103:631-6.
19. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. Int J Cancer 2015;137:2927-33.
20. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. BJOG 2011;118:685-92.
21. Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. BJOG 2011;118:679-84.
22. Santos C, Galdos R, Alvarez M, et al. One-session management of cervical intraepithelial neoplasia: a solution for developing countries. A prospective, randomized trial of LEEP versus Laser Excisional Conization. Gynecol Oncol 1996;61:11-5.
23. Phadnis SV, Atilade A, Young MP, Evans H, Walker PG. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). BJOG 2010;117:615-9.
24. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. Gynecol Oncol 2002;85:119-24.
25. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status? Int J Gynecol Pathol 2012;31:382-6.
26. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. Asian Pac J Cancer Prev 2009;10:637-40.
27. Aerssens A, Claeys P, Beerens E, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Cytopathology 2009;20:27-35.
28. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:908-14.
29. Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by HPV-genotyping. Am J Obstet Gynecol 2009;201:17.e1-17.e8.
30. Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. Int J Cancer 2011;129:903-9.
31. Kang WD, Jeong OM, Kim SM, Nam JH, Soo PC, Choi HS. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. Am J Obstet Gynecol 2010;203:72-6.
32. Kang WD, Kim SM. Human papillomavirus genotyping as a reliable prognostic marker of recurrence after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) especially in postmenopausal women. Menopause 2016;23:81-6.
33. Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. J Med Virol 2008;80:1434-40.
34. Arbyn M, Simoens C, Goffin F, Noehr B, Bruinsma F. Treatment of cervical cancer precursors: influence of age, completeness of excision and cone depth on therapeutic failure, and on adverse obstetric outcomes. BJOG 2011;118:1274-5.

Naam van het geneesmiddel Fluomizin 10 mg tabletten voor vaginaal gebruik **Samenstelling** Elke tablet voor vaginaal gebruik bevat 10 mg dequaliniumchloride **Therapeutische indicaties** Fluomizin 10 mg tabletten voor vaginaal gebruik zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële vaginose. De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen. **Dosering en wijze van toediening** Dosering: Gedurende zes dagen dagelijks één tablet voor vaginaal gebruik. De tablet voor vaginaal gebruik moet 's avonds voor het naar bed gaan diep in de vagina worden ingebracht. Dit gaat het beste in een liggende positie met de benen enigszins gebogen. De behandeling moet tijdens de menstruatieperiode worden onderbroken en daarna weer worden hervat. Hoewel afscheiding en ontsteking gewoonlijk binnen 24 tot 72 uur afnemen, moet de behandeling worden voortgezet ook als er geen subjectief ongemak meer wordt waargenomen (jeuk, afscheiding, geur). Bij behandeling korter dan zes dagen kan een terugval optreden. Fluomizin bevat hulpstoffen die niet volledig oplossen, waardoor restanten van de tablet gewoonlijk in het ondergoed worden teruggevonden. Dit is niet van belang voor de werkzaamheid van Fluomizin. In zeldzame gevallen is het bij een zeer droge vagina mogelijk dat de tablet voor vaginaal gebruik niet oplost en de vagina in zijn geheel weer verlaat. Als gevolg hiervan is de behandeling niet optimaal. Om dit te voorkomen kan de tablet voor vaginaal gebruik voorafgaand aan het inbrengen in een zeer droge vagina met een druppel water worden bevochtigd. Patiënten doen er verstandig aan maandverband of een inlegkruisje te gebruiken. Er treedt geen kleurverandering in het ondergoed op. *Vrouwen ouder dan 55 jaar en bejaarden* Er is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van dequaliniumchloride bij vrouwen ouder dan 55 jaar. *Pediatrische patiënten* Er is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van dequaliniumchloride bij kinderen jonger dan 18 jaar. Wijze van toediening: Vaginaal gebruik. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van vermelde hulpstoffen; Ulceratie van het vaginale epitheel en het vaginale gedeelte van de baarmoederhals. Jonge meisjes die nog niet voor het eerst ongesteld zijn geweest, en dus nog niet geslachtsrijp zijn, mogen Fluomizin niet gebruiken. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Om blootstelling van de pasgeborene aan dequaliniumchloride te minimaliseren mogen tabletten voor vaginaal gebruik niet binnen 12 uur voorafgaand aan de geboorte worden gebruikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent de werkzaamheid en de veiligheid betreffende het opnieuw behandelen van patiënten die niet reageerden op de eerste behandeling met Fluomizin of die onmiddellijk daarna een terugval kregen. De patiënten moeten het advies krijgen om hun arts te raadplegen als de symptomen aanhouden aan het einde van de behandeling of in geval van recidief. Door gebruik van een hogere dagelijkse dosis of door het verlengen van de aanbevolen duur van de behandeling kan het risico van vaginale ulceraties toenemen. Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent de werkzaamheid en de veiligheid van behandeling van bacteriële vaginose bij vrouwen jonger dan 18 jaar of ouder dan 55 jaar. **Interacties** Door anionische stoffen zoals zeep, reinigingsmiddelen en surfactantia kan de antimicrobiële werking van dequaliniumchloride afnemen. Dus wordt gelijktijdig intravaginaal gebruik van zeep, zaaddodende pasta of vaginale douches (vaginale spoelingen) niet aanbevolen. Fluomizin 10 mg tabletten voor vaginaal gebruik hebben geen negatieve invloed op de werking van latex condooms. Er zijn geen gegevens beschikbaar over interactie met condooms zonder latex en met andere intravaginale middelen zoals een pessarium. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van condooms zonder latex en andere intravaginale middelen niet aanbevolen ten minste 12 uur na de behandeling. **Bijwerkingen** In klinisch onderzoek zijn de volgende bijwerkingen gemeld die mogelijk of waarschijnlijk zijn gerelateerd aan het gebruik van dequaliniumchloride. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: ***Vaak*** (≥1/100 tot <1/10); ***Soms*** (≥1/1.000 tot <1/100); ***Niet bekend*** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) *Infecties en parasitaire aandoeningen* Vaak: vaginale candidiasis; Soms: bacteriële vaginitis, schimmelinfectie van de huid, vulvitis, vulvovaginitis; Niet bekend: cystitis *Zenuwstelselaandoeningen* Soms: hoofdpijn *Maagdarmstelselaandoeningen* Soms: misselijkheid *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen* Vaak: vaginale afscheiding, vulvovaginale pruritus, brandend gevoel vulvovaginaal; Soms: vaginale bloeding, vaginale pijn; Niet bekend: ulceratie en maceratie van vaginaal epitheel, uteriene bloeding, roodheid, vaginale droogte *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* Niet bekend: allergische reacties met symptomen zoals netelroos, erytheem, exantheem, zwelling, uitslag of jeuk; koorts **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: *België* Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten ; website: www.fagg.be ; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be *Luxembourg* Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments ; website : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - 1103 Budapest, Hongarije **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen** BE381105 **Datum van eerste verlening van de vergunning** 18 juni 2010 **Datum van laatste verlenging van de vergunning** 13 juli 2015 **Afleveringswijze** Geneesmiddel op medisch voorschrift **Datum van herziening van de tekst** 06/2017

Verpakking
Fluomizin® 1x6
Publieksprijs 12,06€

KEDP/VAAMXG, date of creation 11-2017. V.U. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden

Sarah Collin
Executive Manager
sarah.collin@vvog.be
+32 (0)471 06 12 75

VVOG
Tel. 03/776.03.64 • info@vvog.be
Lees meer op de VVOG-Homepagina

Petra Praet
Management Assistant
petra.praet@vvog.be
+32 (0)479 53 02 46

VVOG-activiteiten van 2018

- 22/06/18: Vulvacursus – Roche Pharma, Anderlecht
- 08/09/18: Basis I Hysteroscopiecursus – ETCA, Stuivenbergziekenhuis, Antwerpen
- 28/09/18: Cursus Fertiliteit 2018 (gevorderden) – Bayer, Diegem
- **04-05/10/18: Jaarcongres: noteer in uw agenda**

Meer congressen en cursussen op www.vvog.be

Goed om te weten

- Laureaten Assistentendag 2018
- How to write a better paper?
- Toekenning urgentietarief voor vaginale geboorte

Meer info in de nieuwsbrief van mei 2018

In memoriam

- Overlijden dokter Guy Onghena

NIET-VVOG EN INTERNATIONALE VERGADERINGEN

> July

22nd International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy
08-11/07/18, Antwerp (Belgium)
www.ispdhome.org/ISPD2018/Home/ISPD2018

PCS 3rd Annual PCS Global Obstetrics and Gynaecology Congress / PCS 3rd Gynaecological Oncology Symposium
14-15/07/18, Budapest (Hungary)
www.pcscongress.com/gogc2018

> September

ME-TA opleiding: Economische evaluaties van medische interventies
05-07/09/18, Leuven (Belgium)

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Annual Scientific Meeting 2018
16-19/09/18, Adelaide (Australia)
www.ranzcogasm.com.au

Congrès du GGOLFB – PMA: des problèmes d'aujourd'hui aux évolutions de demain
29/09/2018, Liège (Belgium)

> October

27th ESGE Annual Congress
07-10/10/18, Vienna (Austria)
www.esgecongress.eu/index.php/welcome-message.126.html

4th World Congress on Controversies in Breast Cancer and Breast Surgeons of Australia and New Zealand
11-14/10/18, Melbourne (Australia)
http://melbournebreast2018.org

Cursus Vulvapathologie
12/10/18, Breukelen (Nederland)
https://stichting-oog.info/cursussen/cursusdata/evenement/16-vulvapathologie-cursus-12-oktober-2018

XXII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics
14-19/10/18, Rio de Janeiro (Brazil)
https://figo2018.org

WCIM 2018 – 34th World Congress of Internal Medicine
18-21/10/18, Cape Town (South Africa)
www.wcim2018.com

28th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
20-24/10/18, Singapore
www.isuog.org/events/world-congress.html

EUGA 11th Annual Congress
25-27/10/18, Milan (Italy)
www.eugacongress.org/timetable-2018

> November

Congres Verloskunde in Beweging IV – Een gewaarschuwd zorgverlener is er twee waard
Zaterdag 17 november 2018, Universiteit Hasselt – campus Hasselt
https://www.uhasselt.be/verloskundeinbeweging

09.30 uur	Onthaal met koffie en registratie deelnemers
10.00 uur	Opening congres (Prof. Dr. Wilfried Gyselaers, hoofddocent UHasselt)
10.05 uur	Gedragscode omgaan met incidenten binnen de verloskunde (Dr. Marlies Eggermont, advocaat, lector Arteveldehogeschool Gent)
10.30 uur	Dekkingsvoorwaarden van een BA-polis, het belang van communicatie (Spreker van Medicusspecialist)
11.00 uur	Het belang van een veiligheidscultuur en een 'just culture' (Dr. Annemie Vlayen, docent UHasselt / expert *Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment*)
11.30 uur	Rechten en plichten van de zorgverlener t.o.v. het Riziv (Meester Tom De Gendt, advocaat De Gendt Advocaten en praktijkassistent UHasselt)
12.00 uur	Broodjeslunch
13.00 uur	Workshops deel I
14.00 uur	Workshops deel II
15.00 uur	Slotwoord
15.30 uur	Einde congres

GA2304N

Ringafema®	Publieks-prijs	< 21 jaar
0,120 mg/0,015 mg x 1	€ 13,99	€ 10,99
x 3	€ 30,86	€ 21,86
x 6	€ 53,77	€ 35,77

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Ringafema 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Ringafema bevat 11,0 mg etonogestrel en 3,474 mg ethinylestradiol. De ring geeft etonogestrel en ethinylestradiol af met een gemiddelde hoeveelheid van respectievelijk 0,120 mg en 0,015 mg, per 24 uur, over een periode van 3 weken. **FARMACEUTISCHE VORM:** Hulpmiddel voor vaginaal gebruik. Ringafema is flexibel, transparant, kleurloos tot bijna kleurloos, en heeft een uitwendige diameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** Anticonceptie Ringafema is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar. Bij de beslissing om Ringafema voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Ringafema zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva. **Dosering en wijze van toediening** Dosering: Om de anticonceptieve werking van Ringafema te bewerkstelligen, moet Ringafema gebruikt worden volgens de instructies (zie "Hoe wordt Ringafema gebruikt" en "Hoe te beginnen met Ringafema"). Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van Ringafema bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht. Wijze van toediening: HOE WORDT RINGAFEMA GEBRUIKT Ringafema kan door de vrouw zelf in de vagina worden ingebracht. De arts dient de vrouw te instrueren hoe Ringafema ingebracht en verwijderd moet worden. Voor het inbrengen van de ring kan de vrouw een houding kiezen die zij het meest prettig vindt, bijvoorbeeld staand met één been omhoog, gehurkt, of liggend. Ringafema moet worden samengedrukt en hoog in de vagina worden ingebracht totdat de ring comfortabel zit. De exacte locatie in de vagina is niet belangrijk voor de anticonceptieve werking van de ring.Als Ringafema ingebracht is (zie "Hoe beginnen met Ringafema") dient de ring gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Adviseer de vrouw om regelmatig de aanwezigheid van Ringafema in de vagina te verifiëren (bijvoorbeeld voor en na de geslachtsgemeenschap). Als Ringafema per ongeluk uit de vagina raakt, dient de vrouw de instructies te volgen "Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest". Na deze drie weken moet de ring worden verwijderd op dezelfde dag als waarop de ring werd ingebracht. Na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden (bijvoorbeeld, als Ringafema op een woensdag om ongeveer 22.00 u wordt ingebracht moet de ring drie weken later op woensdag om ongeveer 22.00 u weer verwijderd worden. De woensdag daarop moet een nieuwe ring ingebracht worden). Ringafema kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs-en middelvinger te pakken en deze er dan uit te trekken (zie afbeelding 5). De ring moet na gebruik terug in het sachet worden gedaan (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden afgevoerd. Twee tot drie dagen na het verwijderen van Ringafema begint gewoonlijk een onttrekkingsbloeding, die mogelijk nog niet voorbij is op de dag dat een nieuwe ring ingebracht moet worden. Haal Ringafema uit het sachet Druk de ring samen Kies een prettige houding om de ring in te brengen Breng de ring met de ene hand in de vagina. Indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden. Duw de ring door tot hoog in de vagina totdat deze comfortabel zit. Laat de ring 3 weken zitten. Ringafema kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs-en middelvinger te pakken en deze er dan uit te trekken. HOE TE BEGINNEN MET RINGAFEMA Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus. Ringafema dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingebracht (dat is op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin Ringafema wordt gebruikt aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Overschakelen van een ander combinatie hormonaal anticonceptivum: De vrouw moet Ringafema uiterlijk inbrengen op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of pleistervrije periode, of na inname van de laatste placebotablet van het voorafgaande combinatie hormonaal anticonceptivum. Indien de vrouw haar vorige methode consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige combinatie hormonaal anticonceptivum overschakelen op Ringafema. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur. Overschakelen van een progestageen-methode (minipil, injectiepreparaat of gevend intra-uterien systeem (IUS) De pil wanneer zij wil (van een implantaat van een injectiepreparaat op de dag worden gegeven), maar in al deze van Ringafema gebruik aanvullend een abortus in het eerste trimester De vrouw geen aanvullende anticonceptieve onmiddellijk starten niet wenselijk is beschreven onder "Geen hormonaal cyclus". De vrouw moet dan wel geadandere anticonceptiemethode te gebruiin het tweede trimester. Aangeraden week na de partus of na een abortus later begint, dan wordt aangeraden om een barrièremiddel te gebruiken. Mocht meenschap hebben plaatsgevonden, schap worden uitgesloten of moet de voordat de vrouw met Ringafema AANBEVOLEN GEBRUIK: De anticoncepnen verminderd zijn als de vrouw van mindering van de anticonceptieve gebruik het volgende advies gegeven **ringvrije periode:** De vrouw moet een denkt. Gedurende 7 dagen moet aancondoom, worden gebruikt. Als in de schap heeft plaatsgevonden dan moet mogelijke zwangerschap. Hoe langer de een zwangerschap. **Wat te doen als de** Ringafema dient gedurende een periode vagina te blijven. **Mocht** de ring toch uit afgespoeld met koud tot handwarm worden teruggeplaatst. Als Ringafema geweest, dan is de anticonceptieve vrouw moet de ring zo snel mogelijk nen 3 uur. Als de ring in de **1e of 2e** de **langer dan 3 uur** uit de vagina is dan kan de anticonceptieve werking van de ring opnieuw inbrengen zodra zij er lend een barrièremiddel zoals een con-7 dagen aaneengesloten in de vagina buiten de vagina is geweest en hoe de plaatsvond, hoe groter het risico op **3e week** van de 3-weekse gebruiksgeweest, of wanneer dit vermoed wordt, de ring verminderd zijn. De vrouw gebruiken en één van de volgende twee dellijk een nieuwe ring in. Let op, het de start van een volgende 3-weekse mogelijk geen onttrekkingsbloeding, ring kan een doorbraakbloeding of spotbloeding af en breng een nieuwe ring in vorige ring verwijderd of uit de vagina dient alleen gekozen te worden wandagen onafgebroken gebruikt is. Indien tijd uit de vagina is geweest, moet er mogelijke zwangerschap. Er dient een voerd voordat er een nieuwe ring wordt **ringgebruik:** Hoewel dit niet het aange-**maximaal 4 weken** gebruikt wordt, de nog steeds adequaat. De vrouw kan week aanhouden en vervolgens een **langer dan 4 weken** gebruikt wordt, de ring mogelijk verminderd. Voordat een zwangerschap worden uitgesloten. len gebruik heeft gehouden en vervolde daarop volgende ringvrije periode, sloten voordat een nieuwe Ringafema BLOEDING UITSTELLEN OF BLIJVEND Indien het in uitzonderlijke gevallen **te stellen**, kan de vrouw zonder ringvrije volgende ring kan weer drie weken bloeding krijgen of 'spotting'. Het gewoon voortgezet worden na de week. Als een vrouw de begindag van **ren** kan ze haar ringvrije periode verkorter de ringvrije periode, hoe groter de zal hebben, en dat er een doorbraakgebruik van de volgende ring. **Contra**-anticonceptiva mogen in de volgende van deze aandoeningen voor het Ringafema dan moet de ring onmiddelvan of risico op veneuze trombo-em--bestaande VTE (bij antistollingsmiddediepe veneuze trombose (DVT) of lonverworven predispositie voor veneuresistentie, (waaronder factor V-Leiden), C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie bilisatie -Een hoog risico op veneuze van meerdere risicofactoren. trombo-embolie (ATE) -Arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte artefarct) of prodromale aandoening (bijv. ziekte -bestaande beroerte, eerder aandoening (bijv. transient ischaemic worven predispositie voor arteriële mocysteïnemie en antifosfolipiden-anlupusanticoagulans) -Voorgeschiedenis symptomen -Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals: -diabetes mellitus met vasculaire symptomen -ernstige hypertensie -ernstige dislipoproteïnemie -Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie. -Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn. -Bestaande levertumor (goed -of kwaadaardig) of een anamnese hiervan. -Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae. -Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld. -Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Ringafema is gecontra-indiceerd voor concomiterend gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten. **Bijwerkingen** Ongewenste effecten die in het klinische onderzoek met etonogestrel/ethinylestradiol het meest frequent (door 5-6% van de vrouwen) zijn gerapporteerd zijn hoofdpijn, vaginale infecties en vaginale afscheiding. *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:* Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan. Andere ongewenste effecten zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken. Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, observationele studies, of tijdens postmarketingtoezicht met de ring met etonogestrel/ethinylestradiol zijn vermeld in de onderstaande tabel. De meest aangewezen MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak (≥1/100 en < 1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). -Infecties en parasitaire aandoeningen. Vaak: vaginale infectie. Soms: cervicitis, cystitis, urineweginfectie -Immuunsysteem-aandoeningen. Niet bekend: overgevoeligheid. -Voedings-en stofwisselings-stoornissen. Soms: gestimuleerde eetlust. -Psychische stoornissen. Vaak: depressie, verminderd libido. Soms: affectie labiliteit, veranderde stemming, stemmings-wisselingen. -Zenuwstelsel-aandoeningen.Vaak: hoofdpijn, migraine. Soms: duizeligheid, hypo-esthesie. -Oogaandoeningen. Soms: visuele stoornis. -Bloedvataandoeningen.Soms: opvlieger. Zelden: veneuze trombo-embolie, arteriële trombo-embolie. -Maag-darmstelsel aandoeningen. Vaak: buikpijn, misselijkheid. Soms: abdominale distensie, diarree, braken, constipatie. -Huid-en onderhuid-aandoeningen. Vaak: acne. Soms: alopecia, eczeem, pruritus, huiduitslag. Niet bekend: chloasma urticaria. -Skeletspierstelsel-en bindweefsel-aandoeningen. Soms: rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit. -Nier-en urineweg-aandoeningen. Soms: dysurie, dringende urinelozing, pollakisurie. -Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen. Vaak: borstgevoeligheid, genitale pruritus, dysmenorroe, pijn in de onderbuik, vaginale afscheiding. Soms: amenorroe, gevoelige borsten, borstvergroting, borstgezwel, cervicale poliep, coïtale bloeding, dyspareunie, ectropion van de cervix, fibrocystische borstziekte, menorragie, metrorragie, bekkenongemak, premenstrueel syndroom, baarmoederspasme, vaginaal brandend gevoel, vaginale geur, vaginale pijn, vulvovaginaal ongemak, vulvovaginale droogte. Zelden: galactorroe. Niet bekend: penis-aandoeningen bij partner. -Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen. Soms: vermoeidheid, prikkelbaarheid, malaise, oedeem, gevoel van vreemd lichaam. -Onderzoeken. Vaak: gewichtstoename. Soms: bloeddruk verhoogd. -Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties.Vaak: ongemak ten gevolge van medisch hulpmiddel, uitgedreven vaginaal anticonceptief hulpmiddel. Soms: complicatie ten gevolge van anticonceptief hulpmiddel, hulpmiddelbreuk. Hormoongevoelige tumoren (bijvoorbeeld levertumoren, borstkanker) zijn gerapporteerd in verband met gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. *Interacties* Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met hormonale anticonceptiva Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Mylan bvba/sprl - Terhulpsesteenweg 6A - B-1560 Hoeilaart. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BE515146 (België) - 2018010050 (Luxemburg). **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING:** Datum van eerste verlenging van de vergunning: 28/08/2017. Datum van laatste verlenging: **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 06/2017 Goedkeuringsdatum: 08/2017** Aflevering: op medisch voorschrift.

1. Brache V et al., Contraception. 2013 Mar;87(3):264-72
2. SKP Ringafema® (08/2017)
3. www.bcfi.be (03/2018)

Copyright 2018 Mylan Inc. INFO-PUB-2018-123 Date of creation/review: 03/2018

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Lenzetto 1,53 mg/dosis, transdermale spray, oplossing
KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke verstuiving levert 90 microliter transdermale spray af, een oplossing met 1,53 mg oestradiol (equivalent aan 1,58 mg oestradiolhemihydraat) **FARMACEUTISCHE VORM** Transdermale spray, oplossing. De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.
THERAPEUTISCHE INDICATIES Sequentiële hormonale substitutietherapie (HST) voor symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (vrouwen met ten minste 6 maanden sinds de laatste menstruatie of een chirurgische menopauze, met of zonder baarmoeder). Er is slechts beperkte ervaring van behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar.
DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING Dosering Lenzetto wordt eenmaal daags aangebracht, als monotherapie of in de vorm van een ononderbroken, sequentiële behandeling (indien gecombineerd met progestageen). Als startdosis wordt één afgemeten dosis eenmaal daags op de droge en gezonde huid van de onderarm verstoven. De dagelijkse dosis kan op basis van klinische respons met tot twee afgemeten verstuivingen op de onderarm worden verhoogd. Verhoging van de dosis dient te zijn gebaseerd op de graad van de menopauzale symptomen van de vrouw en alleen te worden uitgevoerd na een onafgebroken Lenzetto-behandeling van ten minste 4 weken. De maximale dagelijkse dosis is 3 afgemeten verstuivingen (4,59 mg/dag) op de onderarm. Verhoging van de dosis dient met de arts te worden besproken. Patiënten die moeite hebben met toediening van de voorgeschreven dosis op verschillende, niet-overlappende delen van dezelfde onderarm, kunnen Lenzetto ook aanbrengen op de andere onderarm of op de binnenzijde van de dij. Voor initiatie en voortzetting van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste effectieve dosis zo kort mogelijk te worden gebruikt (zie ook bijsluiter 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Als de menopauzale symptomen van de vrouw na een verhoging van de dosis niet verbeteren, dient de dosis weer naar beneden te worden getitreerd naar de vorige dosis. Patiënten dienen regelmatig, met klinisch toepasselijke intervallen (bv. om de 3 tot 6 maanden), te worden onderzocht om vast te stellen of behandeling nog steeds nodig is (zie bijsluiter 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Wanneer oestrogeen wordt voorgeschreven voor postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder dient ook een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op een oestrogeenbehandeling, te worden geïnitieerd om het risico op endometriumkanker te verminderen. Alleen progestagenen die zijn goedgekeurd als aanvulling op een oestrogeenbehandeling, mogen worden gebruikt. *Bij vrouwen met een baarmoeder:* Bij vrouwen met de baarmoeder intact dient het middel te worden gecombineerd met een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op oestrogeenbehandeling in een ononderbroken, sequentieel doseringsschema: het oestrogeen wordt ononderbroken per dosis toegediend. Het progestageen wordt gedurende 12 tot 14 dagen van elke 28-daagse cyclus sequentieel toegevoegd. Patiënten die nog niet eerder zijn behandeld of behandeld met een andere HST (cyclisch, sequentieel of continu gecombineerd), dienen te worden geïnformeerd over hoe de behandeling moet worden geïnitieerd. In de periode waarin het oestrogeen wordt gecombineerd met het progestageen, kan een onttrekkingsbloeding optreden. Een nieuwe 28-daagse behandelingscyclus begint zonder pauze na de vorige cyclus. *Bij vrouwen zonder baarmoeder:* Tenzij eerder endometriose is vastgesteld, wordt toevoeging van progestagenen niet aanbevolen bij vrouwen zonder baarmoeder. Indien een dosis wordt overgeslagen, dient de patiënt de gemiste dosis over te slaan en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip aan te brengen. Overslaan van een dosis kan de waarschijnlijkheid van doorbraakbloeding en spotting vergroten. Wijze van toediening: Het flesje dient rechtop en verticaal te worden gehouden. Voor een nieuwe applicator voor de eerste keer wordt gebruikt, dient de pompt eerst geprimed te worden door drie keer in de dop te spuiten. De dagelijkse dosis is één afgemeten verstuiving op de onderarm. Indien twee of drie verstuivingen zijn voorgeschreven als dagelijkse dosis, moeten deze toegediend worden op aangrenzende, niet-overlappende (naast elkaar gelegen) gebieden van 20 cm² op de binnenzijde van de onderarm tussen de elleboog en de pols. De verstuiving moet ongeveer 2 minuten drogen. Vrouwen dienen de toedieningsplek na opdroging van de spray met kleding te bedekken als andere personen in contact kunnen komen met de toedieningsplek. De toedieningsplek mag gedurende 60 minuten niet worden gewassen. Andere personen mogen tot 60 minuten na toediening de toedieningsplek niet aanraken. Kinderen mogen niet in contact komen met de plek op de arm waar Lenzetto werd aangebracht. Als een kind in contact komt met de met Lenzetto bespreide huid, was dan de huid van het kind zo snel mogelijk met water en zeep. Huisdieren mogen de arm waarop Lenzetto werd gesprayd niet likken of aanraken. Kleine huisdieren kunnen in het bijzonder gevoelig zijn voor het oestrogeen in Lenzetto. Neem contact op met een dierenarts als een huisdier tekenen vertoont van vergroting van borsten/tepels en/of zwelling van de vulva of andere tekenen van ziekte. Studies duiden erop dat in vergelijking met de toediening op de binnenzijde van de onderarm, de absorptie van estradiol gelijk is bij toediening op de huid van de dij, maar lager is bij toediening op de huid van het abdomen. *Verhoogde huidtemperatuur:* Het effect van verhoogde omgevingstemperatuur bij gebruik van Lenzetto is bestudeerd en er werd geen klinisch relevant verschil waargenomen wat betreft de mate van absorptie van Lenzetto. Lenzetto dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van extreme temperaturen, zoals bij het zonnebaden of in de sauna. *Aanbrenging van zonnebrandcrème:* Wanneer ongeveer één uur na toediening van Lenzetto zonnebrandcrème wordt aangebracht, kan de absorptie van oestradiol met 10% worden verminderd. Als vrouwen één uur na het gebruik van Lenzetto zonnebrandcrème gebruiken, kan dit de hoeveelheid Lenzetto die door de huid wordt opgenomen, verminderen. *Vrouwen met overgewicht en obesitas:* Er is een beperkte hoeveelheid data beschikbaar die erop duidt dat de snelheid en de mate van opname van Lenzetto kan verminderen bij overgewicht en obesitas. Het kan nodig zijn om de dosis Lenzetto tijdens de behandeling aan te passen. Dosiswijziging dient met de arts te worden besproken. *Pediatrische patiënten:* Er is geen relevant gebruik van Lenzetto bij de pediatrische populatie. **CONTRA-INDICATIES** bekende, eerdere of vermoedelijke borstkanker; bekende of vermoedelijke oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bv. endometriumkanker); ongediagnosticeerde genitale bloeding; onbehandelde endometriumhyperplasie; eerdere of huidige veneuze trombo-embolie (diep-veneuze trombose, longembolie); bekende trombofilische aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie bijsluiter 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'); actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoeningen (bv. angina, myocardinfarct); acute leverziekte, of een voorgeschiedenis van leverziekte zolang de resultaten van leverfunctietests niet zijn genormaliseerd; porfyrie; overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstof(fen).
BIJWERKINGEN In een 12-weeks, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar Lenzetto bij 454 vrouwen kreeg 80-90 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar het actieve geneesmiddel, en 75-85 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar placebo, ten minste 70 dagen behandeling. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren gevoeligheid en pijn in de borsten, gerapporteerd bij 26 proefpersonen (5,7 %) en hoofdpijn, gerapporteerd bij 11 proefpersonen (2,4 %) die Lenzetto kregen. Metrorraghie en misselijkheid, ook bekende bijwerkingen in verband met oestrogeentherapie, werden gerapporteerd bij respectievelijk 8 en 5 proefpersonen (1,8 % en 1,1 %). De incidentie van deze bijwerkingen wezen niet op een duidelijke dosis-responsrelatie. De bijwerkingen die tijdens dit onderzoek werden gerapporteerd met een frequentie van minder dan 10 %, zijn hieronder weergegeven. De bijwerkingen worden weergegeven per orgaanklasse en frequentie in overeenstemming met de volgende MedDRA-conventie: Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000). Vaak: Hoofdpijn, Abdominale pijn, misselijkheid, Huiduitslag, pruritus, Uteriene/vaginale bloeding, waaronder spotting, metrorrhagie, Gewichtstoename, gewichtsverlies. Soms: Overgevoeligheidsreactie, Depressieve stemming, slapeloosheid, Duizeligheid, Vertigo, Visuele stoornissen, Hartkloppingen, Hypertensie, Diarree, dyspepsie, Erythema nodosum, urticaria, huidirritatie, Myalgie, Pijnlijke borsten, gevoelige borsten, verkleuring van de borsten, Afscheiding uit de borsten, poliepen in de baarmoederhals, endometriumhyperplasie, ovariële cyste, vaginale infecties, Gamma-glutamyltransferase verhoogd, verhoogd bloedcholesterol, Oedeem, pijn in de oksels. Zelden: Angstgevoel, verminderd libido, verhoogd libido, Migraine, Intolerantie voor contactlenzen, Opgeblazen buik, braken, Hirsutisme, acne, Spierspasmen, Dysmenorroe, premenstrueel-achtig syndroom, vergrote borsten, Vermoeidheid. Bovendien werden in post-marketingsurveillance de volgende bijwerkingen gemeld: Huid- en onderhuidaandoeningen; Alopecie; Chloasma; Huidverkleuring. *Risico op borstkanker:* Bij vrouwen die meer dan 5 jaar een combinatietherapie met oestrogeen en progestageen hadden gebruikt, werd een tot 2 keer verhoogd risico op borstkanker vastgesteld. Eventueel verhoogd risico bij gebruikers van monotherapie met oestrogeen is wezenlijk lager dan bij gebruikers van een combinatie van oestrogeen en progestageen. Het risiconiveau is afhankelijk van de behandelingsduur. De resultaten van het grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (het WHI-onderzoek) en de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn weergegeven. Million Women study – Schatting van het bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik. Voor HST met enkel oetsrogeen: Leeftijdsgroep 50-65 jaar, Bijkomende gevallen per 1000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar *(Gebaseerd op incidentiecijfers bij baseline in ontwikkelde landen)* is 9-12. Relatief risico is 1,2. Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 1-2 (0-3). Voor combinatietherapie met oestrogeen/progestageen: Leeftijdsgroep 50-65 jaar, Bijkomende gevallen per 1000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar *(Gebaseerd op incidentiecijfers bij baseline in ontwikkelde landen)* is 9-12. Relatief risico is 1,7. Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 6 (5-7). WHI-onderzoek in de USA – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik. CEE: geconjugeerde equine oestrogenen; MPA: Medroxyprogesteronacetaat. CEE met enkel oestrogeen: Leeftijdsgroep 50-79 jaar, Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar is 21. Relatief risico en 95% BI is 0,8 (0,7-1,0). Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is -4 (-6-0). *(WHI-onderzoek bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde).* CEE+MPA oestrogeen en progestageen. Leeftijdsgroep 50-79 jaar, Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar is 17. Relatief risico en 95% BI is 1,2 (1,0-1,5). Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is +4 (0-9). (Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voorafgaand aan het onderzoek was er geen verhoogd risico tijdens de eerste 5 jaren van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.) *Risico op endometriumkanker:* Postmenopauzale vrouwen met intacte baarmoeder. Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1000 vrouwen met intacte baarmoeder die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met intacte baarmoeder wordt monotherapie met oestrogeen als HST niet aanbevolen, aangezien dit het risico op endometriumkanker verhoogt Afhankelijk van de duur van de monotherapie met oestrogeen en de oestrogeendosis varieert de toename van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra vastgestelde gevallen per 1000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar. Toevoeging van progestageen aan monotherapie met oestrogeen op ten minste 12 dagen per cyclus kan deze risicoverhoging voorkomen. In de Million Women Study werd het risico op endometriumkanker niet verhoogd door 5 jaar gebruik van gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR van 1,0 (0,8–1,2)). *Ovariumcarcinoom:* Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43: 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.). *Risico op veneuze trombo-embolie:* HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is meer waarschijnlijk in het eerste jaar van behandeling met HST. WHI-onderzoek – Bijkomend risico op VTE over 5 jaar. Enkel oraal oestrogeen (studie bij vrouwen zonder baarmoeder). Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar is 7. Relatief risico en 95% BI is 1,2 (0,6-2,4). Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers (95%BI) is 1 (-3-10). Orale combinatietherapie met oestrogeen/progestageen. Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar is 4. Relatief risico en 95% BI is 2,3 (1,2-4,3). Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers (95%BI) is 5 (1-13). *Risico op coronaire hartziekte:* Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruikers van combinatie-HST met oestrogeen en progestageen die ouder zijn dan 60 jaar. *Risico op ischemische beroerte:* Het gebruik van een monotherapie met oestrogeen en een combinatietherapie met oestrogeen en progestageen zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorragische beroerte is tijdens gebruik van HST niet verhoogd. Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar aangezien het risico bij baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd. WHI-onderzoeken gecombineerd – Bijkomend risico op ischemische beroerte over 5 jaar. Er werd geen verschil gemaakt tussen ischemische beroerte en hemorragische beroerte. Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1000 vrouwen in de placebogroep over 5 jaar is 8. Relatief risico en 95% BI is 1,3 (1,1-1,6). Bijkomende gevallen per 1000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 3 (1-5). De volgende bijkomende bijwerkingen zijn ook gemeld in verband met behandeling met oestrogeen en/of progestativum: angioedeem, anafylaxie of anafylaxie-achtige reacties, intolerantie tegen glucose, depressie, humeurstoornissen, irritatie, exacerbatie van chorea, exacerbatie van epilepsie, dementie, exacerbatie van astma, cholestatische geelzucht, verhoogde incidentie van galblaasaandoening, pancreatitis, vergroting van hepatische hemangiomen, chloasma of melasma wat kan aanhouden na stopzetting van het geneesmiddel, erythema multiforme, hemorragische huiduitslag, verlies van hoofdhaar, arthralgie, galactorroe, fibrocystische veranderingen in de borsten, vergroting van uteriene leiomyomen, verandering in hoeveelheid afscheiding uit de baarmoederhals, veranderingen in ectropion van baarmoederhals, vaginale candidiasis, hypocalcemie (al bestaande aandoening). *Melding van vermoedelijke bijwerkingen:* Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxemburg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxemburg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest Gyömrői út 19-21. Hongarije.
NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN BE478426 **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 05/2016. Op medisch voorschrift.

PP 13,38 €

Lenzetto®

1,53 mg estradiol/verstuiving

De 1ste transdermale spray voor de menopauze

Behandeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie bij post-menopauzale vrouwen

GEDEON RICHTER
serving women since 1901

KEDP/DACPSA, date of creation 03-2018, VU. Isabelle De Walsche, Grodt-Bijgaarden