Gynaecologische aspecten van polycystisch ovariumsyndroom: adaptatie Duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Eva Hoet, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dirk Avonts, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

1 Abstract

Context

Het polycystisch ovariumsyndroom of PCOS is de belangrijkste oorzaak van sub- of infertiliteit bij de vrouw en wordt gekenmerkt door oligo-/amenorroe en hyperandrogenisme. PCOS veroorzaakt niet alleen gynaecologische problemen maar gaat tevens gepaard met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, diabetes, obesitas, miskraam en endometriumcarcinoom. De prevalentie van PCOS in de vrouwelijke bevolking bedraagt 10%. Gezien de brede waaier van klinische uitingsvormen en geassocieerde metabole risico's, verdient dit syndroom meer aandacht onder de huisartsen.

Onderzoeksvragen

Hoe wordt de diagnose van PCOS gesteld in de huisartsenpraktijk? Wat is de eerstelijnsbehandeling van onregelmatige menstruatie en vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen met PCOS in de reproductieve leeftijd?

Methode

De gehele procedure verloopt systematisch volgens het draaiboek van EBMPracticeNet. Tijdens de screeningsfase werden relevante richtlijnen over PCOS gezocht en naar kwaliteit beoordeeld. Tijdens de adaptatiefase werden de richtlijnen met elkaar vergeleken om tot een gemeenschappelijke aanbeveling te komen. Tijdens de implementatiefase werden deze aangepaste aanbevelingen voorgelegd aan andere huisartsen. Vervolgens werden ze in de eigen opleidingspraktijk getoetst a.d.h.v. een retrospectief dossieronderzoek. Het uiteindelijke doel is dat de bestaande Duodecim richtlijn over PCOS wordt herzien en aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Resultaten

Adaptatiefase

De diagnose van PCOS kan perfect door de huisarts worden gesteld. Een bloedonderzoek om andere aandoeningen uit te sluiten is hierbij noodzakelijk. Voor de behandeling van onregelmatige menstruatie bij PCOS is een combinatiepil de eerste keuze. Bij contra-indicaties kan de huisarts metformine starten om de menstruatie regelmatiger te krijgen. Bij een vrouw met PCOS kan metformine worden overwogen in de eerste lijn om de kans op een zwangerschap te vergroten.

Implementatiefase

De nieuwe aanbevelingen werden voorgelegd aan 28 huisartsen of huisartsen-in-opleiding. Barrières om de aanbevelingen te implementeren waren angst voor medicalisering, gebrek aan diagnostische hulpmiddelen en angst voor de risico's van metformine tijdens de zwangerschap. Voor het retrospectief onderzoek konden slechts 11 patiënten met de diagnose PCOS worden geïncludeerd. PCOS werd in de studie gemiddeld 10 jaar te laat gesteld, meestal door de gynaecoloog n.a.v. een vruchtbaarheidsprobleem. De diagnose wordt vaak gemist omdat de combinatiepil wordt voorgeschreven bij onregelmatige menstruatie zonder voorafgaande diagnostiek.

Conclusie

PCOS wordt in België te weinig gediagnosticeerd omdat het onvoldoende gekend is bij de zorgverleners en patiënten. Het syndroom verdient nochtans een nauwgezette opvolging i.h.b. door de huisarts waarbij preventie van geassocieerde aandoeningen centraal staat. Een bewustwording van het feit dat een onregelmatige menstruatie verder onderzoek vereist, is een eerste stap. De mogelijkheid om metformine te gebruiken in het herstel van de onregelmatige cyclus en bij vruchtbaarheidsproblemen opent deuren voor verder onderzoek in eerste lijn. Hopelijk kan deze nieuwe richtlijn gericht aan alle huisartsen een aanzet zijn tot verandering.

2 Dankwoord

Het schrijven van deze masterproef had veel voeten in de aarde. Ondanks de grote tijdsbesteding is mijn nabije omgeving mij blijven steunen. Ik wil hen hiervoor bedanken. Bijzondere dank gaat ook uit naar mijn praktijkopleider Dr. J. Haegeman en mijn collega's op de praktijk Dr. Weyns en Dr. Defoirdt die mij steeds gesteund hebben in het verzetten van dit werk. Daarnaast wil ik ook gynaecologe Dr. A. Waterschoot bedanken voor de aangename samenwerking bij het opstellen van de nieuwe aanbevelingen en het nalezen van mijn scriptie. Tot slot gaat bijzondere dank uit naar Prof. D. Avonts om mij te begeleiden bij het maken van dit huzarenstuk.

3 Inhoudstafel

1 Abstract 3
2 Dankwoord 4
3 Inhoudstafel 5
4 Inleiding 6
4.1 Achtergrond 6
4.2 Keuze van onderwerp en relevantie voor de huisarts 8
4.3 Kernproblemen 8
4.4 Doelstellingen 8
5 Methodologie 9
5.1 Screeningsfase 9
5.2 Adaptatiefase 12
5.3 Implementatiefase 12
6 Resultaten 13
6.1 Adaptatiefase 13
6.2 Implementatiefase 29
7 Discussie 35
7.1 Interpretatie van de bevindingen 35
7.2 Aanpassingen van de richtlijnen op basis van implementatie 40
7.3 Tekortkomingen van het onderzoek 41
8 Conclusie 42
9 Bibliografie 43
10 Appendix 46
10.1 Systematische zoektocht per klinische vraag 46
10.2 Ferriman-Gallwey Score voor hirsutisme 47
10.3 Pathofysiologie van PCOS 47
10.4 Protocol Ethisch Comité 48
10.5 Advies Ethisch Comité 49
10.6 Beoordeling van samenhang van de aanbevelingen 51

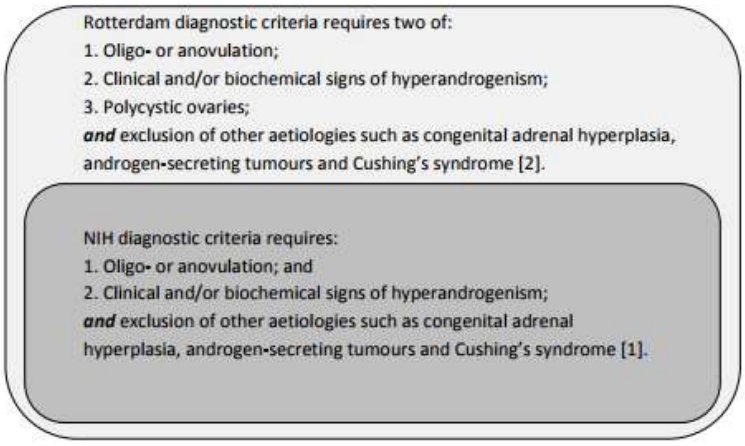
4 Inleiding

4.1 Achtergrond

4.1.1 Definitie

Het polycystisch ovariumsyndroom of PCOS is de belangrijkste oorzaak van sub- of infertiliteit bij de vrouw. Het wordt gekenmerkt door oligo-/amenorroe[1] en hyperandrogenisme wat zich klinisch uit in acné en hirsutisme. Het syndroom werd voor het eerst beschreven door Stein en Leventhal in 1935 en is ook gekend als het 'Stein-Leventhal syndroom' (1). PCOS veroorzaakt niet alleen gynaecologische problemen maar gaat tevens gepaard met een metabole dysfunctie waardoor het risico op hart- en vaatziekten, diabetes en obesitas toeneemt. Eén op vijf vrouwen met PCOS krijgt diabetes voor de leeftijd van 40 jaar. Bovendien is het risico op miskraam en op endometriumcarcinoom op latere leeftijd verhoogd. Er zijn tevens gegevens dat vrouwen met PCOS vatbaarder zijn voor depressies en angststoornissen (2).

Er bestaat geen eenduidige definitie van PCOS, wat het moeilijk maakt om dit syndroom wetenschappelijk te onderzoeken. De meest gebruikte criteria om PCOS te definiëren zijn de NIH[2] criteria (1990) en de Rotterdamcriteria (2003). Volgens het besluit van de NIH in 1990, dient elk van de volgende criteria aanwezig te zijn: onregelmatige menses (oligo/-anovulatie), hyperandrogenisme (klinisch of biochemisch) én exclusie van andere oorzaken (o.a. androgene tumoren, congenitale adrenale hyperplasie en Cushing syndroom) (3). Doorheen de jaren ontstond het vermoeden dat het PCO-syndroom een breder spectrum kende dan de vooropgestelde criteria door de NIH. Deze criteria werden in 2003 tijdens een internationale conferentie in Rotterdam herzien en kregen de naam 'Rotterdamcriteria'. Hierbij dienen twee van de volgende criteria aanwezig te zijn: onregelmatige menses (oligo-/anovulatie), hyperandrogenisme (klinisch of biochemisch), polycystische ovaria op echografie (4). Polycystische ovaria zijn geen diagnostisch criterium op zich aangezien ze eveneens frequent worden gezien bij gezonde vrouwen. De NIH-criteria zijn bijgevolg strenger en bevatten de ernstigere vormen van het PCO-syndroom. Hierbij wordt ongeveer 40 % van de patiënten die wel aan de Rotterdamcriteria voldoen geëxcludeerd (zie figuur 1) (3) (5).



Figuur 1 – Diagram van overlap diagnostische criteria NIH en Rotterdamconsensus - Jean Hailes Foundation (5)

[1]Oligomenorroe: onregelmatige menstruatie/ Amenorroe: afwezigheid van menstruatie
[2]National Institutes of Health (VS)

4.1.2 Epidemiologie

De prevalentie bij vrouwen in de reproductieve leeftijd wordt geschat op 6-10%. Dit percentage is uiteraard afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt. Een meta-analyse uit 2016 over de prevalentie van PCOS bestudeerde 55 studies wereldwijd. Studies die gebruik maakten van de NIH-criteria concludeerden een prevalentie van 6%. De prevalentie van PCOS bij de Rotterdam criteria ligt op 10% maar deze definitie is zoals eerder gezegd ook breder (6).

Bij bepaalde aandoeningen of kenmerken wordt een hogere prevalentie van PCOS waargenomen. Het gaat hierbij om volgende risicofactoren: obesitas (7), DM I (8) en DM II (9), zwangerschapsdiabetes, premature menarche (10), PCOS bij een eerstegraads verwant (11), Mexicaanse en Australische etniciteit (12) (13) en het gebruik van valproaat. Dit laatste is aangetoond in verschillende studies. Mogelijks versterkt valproaat de androgeenproductie t.h.v. de ovaria (14).

4.1.3 Pathofysiologie

PCOS is een complexe aandoening waarbij genetische factoren en omgevingsfactoren een rol spelen. Wetenschappers gaan uit van de 'two' hit hypothese. D.w.z. dat een latente voorbeschikking voor PCOS ('first' hit) pas tot uiting komt door omgevingsfactoren zoals puberteit of obesitas ('second hit'). De genetische bijdrage wordt geschat op 70% en kent een grote heterogeniteit (15). Verschillende genen betrokken in de androgeen biosynthese, folliculogenese, insuline secretie en energieregulatie leveren hun bijdrage tot het syndroom. Een logisch gevolg is dat de aandoening erfelijk is. Het percentage vrouwen met PCOS waarvan de moeder ook PCOS heeft wordt geschat op 25 % (11).

De precieze etiologie is tot op vandaag nog steeds niet duidelijk. Een ovariële overproductie van androgenen, al dan niet gecombineerd met een insulineresistentie, liggen aan de basis van het ontstaansmechanisme (16).

Het hyperandrogenisme, dewelke in 90% van de PCOS-patiënten wordt aangetoond, heeft vermoedelijk een genetische basis. De exacte oorzaak is niet gekend. Het androgeenexces verstoort de ovulatie en veroorzaakt hirsutisme, acné en polycystische ovaria. Daarnaast interfereert het androgene milieu met het negatieve feedbackmechanisme van oestrogeen en progesteron op de secretie van LH[3]. Hierdoor ontstaat een LH-exces, die op zijn beurt de productie van androgenen t.h.v. de ovaria nog meer stimuleert (16).

Bij 50% van de PCOS-patiënten wordt insulineresistentie waargenomen. Deze insulineresistentie leidt in de lever tot verminderde productie van het SHBG[4], waardoor de vrije testosteronfractie stijgt. Ter compensatie van de insulineresistentie produceert de pancreas meer insuline en ontstaat een hyperinsulinemie. De insulineresistentie is deels genetisch bepaald, maar kan ook worden versterkt door een co-existente obesitas (50% van de PCOS-patiënten). Het is wellicht een wisselwerking tussen beiden. Ondanks de bestaande insulineresistentie t.h.v. de lever en spiercellen, blijven het vetweefsel en de ovaria insulinegevoelig. Insuline stimuleert onrechtstreeks de productie van androgenen t.h.v. de ovaria. Dit alles zorgt ervoor dat de insulineresistentie het pathofysiologisch proces van PCOS versterkt. De LH-exces en obesitas zijn dus eerder secundair op het hyperandrogenisme en de hyperinsulinemie (16).

Een kort schematisch overzicht is te vinden in de bijlage (Appendix 10.3 fig.2).

[3] Het Luteïniserend Hormoon wordt aangemaakt door de hypofyse en zorgt tijdens de LH-piek voor de ovulatie.

[4] Sex Hormone Binding Globuline: bindt testosteron en oestrogeen in de circulatie

4.2 Keuze van onderwerp en relevantie voor de huisarts

Ondanks de hoge prevalentie van PCOS is het voor de huisarts een onbekende aandoening. Zoals eerder aangehaald heeft het syndroom zijn weerslag op drie grote orgaansystemen in het lichaam: gynaecologisch stelsel, endocrien stelsel en hart- en vaatstelsel. Het spreekt voor zich dat een gynaecoloog en endocrinoloog een belangrijke rol spelen in de begeleiding van PCOS-patiënten, maar ook de huisarts heeft hierbij een belangrijke taak. Deze kan optreden als spilfiguur in de begeleiding van de patiënten op vlak van cardiovasculaire preventie, motivatie van levensstijl, begeleiding van een zwangerschapswens en gynaecologische klachten, behandelen van diabetes en psychologische begeleiding (zelfbeeld, vruchtbaarheidsproblemen,…). Gezien de brede waaier van klinische uitingsvormen en geassocieerde metabole risico's verdient dit syndroom meer aandacht onder de huisartsen.

4.3 Kernproblemen

De bestaande Duodecim richtlijn over PCOS is in oorsprong een Finse richtlijn die werd aangepast aan de Belgische zorgcontext (17). De richtlijn is te vinden op EBMPracticeNet, een online databank opgezet in 2010 door het RIZIV, met als doel *evidence-based* richtlijnen voor de zorgverleners gratis beschikbaar te stellen. De laatste revisie van de richtlijn over PCOS dateert van 2014 en bevat heel wat aanbevelingen die specialistisch van aard zijn. Er is bijgevolg nood aan een nieuwere en praktischere richtlijn over de aanpak van PCOS in de huisartsenpraktijk.

Zoals eerder beschreven is PCOS een aandoening die ook de huisarts aanbelangt. Sterker nog, de huisarts zou een centrale figuur moeten zijn gedurende het leven van een patiënte met PCOS. Vandaag is het syndroom eerder onbekend voor de huisartsen waardoor de begeleiding te vaak wordt doorgeschoven naar de gynaecoloog en dit terwijl een optimale samenwerking tussen huisarts en specialist van primordiaal belang is.

4.4 Doelstellingen

In het kader van deze Masterproef huisartsgeneeskunde is het de bedoeling dat de bestaande Duodecim richtlijn over PCOS wordt herzien en aangepast aan de Belgische zorgcontext. In deze scriptie wordt in het bijzonder de diagnose van PCOS en de aanpak van gynaecologische aspecten van PCOS onder de loep genomen. Het doel is om richtlijnen uit te werken die in zijn totaliteit praktisch bruikbaar worden voor de huisarts in België.

5 Methodologie

De gehele procedure verloopt systematisch volgens het draaiboek van EBMPracticeNet. Het hele proces bestaat uit een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase.

5.1 Screeningsfase

De bedoeling van deze fase is om relevante richtlijnen over PCOS op te sporen en ze vervolgens naar kwaliteit te beoordelen. Er werd bijgevolg gestart met een systematische zoektocht in de literatuur. Hierbij werd vertrokken van vooropgestelde klinische vragen. Na een ruwe selectie van relevante richtlijnen werd de kwaliteit van de richtlijnen beoordeeld.

5.1.1 Opstellen van klinische vragen

Om de aard van de klinische vragen te bepalen werd o.a. vertrokken van de bestaande Duodecim richtlijn, aangevuld met eigen bedenkingen. Deze scriptie neemt vnl. het gynaecologische aspect van PCOS onder de loep. Een eerste belangrijke vraag die naar boven kwam, is hoe de huisarts de diagnose van PCOS kan stellen. Hierbij werd een klinische vraag omtrent de diagnosestelling geformuleerd. Vervolgens werden twee klinische vragen over de aanpak van onregelmatige menstruatie en vruchtbaarheidsstoornissen bij PCOS geformuleerd. Uiteindelijk werd besloten om volgende 3 klinische vragen uit te werken.

Klinische vraag 1: Hoe wordt de diagnose van PCOS gesteld in de huisartsenpraktijk?

Klinische vraag 2: Wat is de eerstelijnsbehandeling van onregelmatige menstruatie bij vrouwen met PCOS in de reproductieve leeftijd?

Klinische vraag 3: Wat is de eerstelijnsbehandeling van vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen met PCOS in de reproductieve leeftijd?

5.1.2 Literatuurzoektocht

Initieel werd er in de literatuur gezocht naar reeds bestaande richtlijnen over PCOS. Verschillende internationale databases voor richtlijnen werden geraadpleegd: GIN-database, NGC, NHS-guideline, Trip Database. Daarnaast werd er gezocht op Belgische sites naar EBM-publicaties over PCOS zoals Minerva, Farmaka, RIZIV, FOD-gezondheidszorg, BCFI, CEBAM, KCE en HGR. Als zoektermen werden 'PCOS'; 'Polycystic ovary syndrome'; 'Polycystic ovarian syndrome' gebruikt.

Uiteindelijk werden 5 relevante richtlijnen over PCOS geselecteerd voor verdere beoordeling (zie onderstaande tabel). Belgische richtlijnen over het PCO-syndroom zijn niet voorhanden. Enkel de NHG-standaard over amenorroe en subfertiliteit en de Duodecim richtlijn over amenorroe en hirsutisme tonen enkele raakvlakken. Deze werden niet geselecteerd voor verdere beoordeling aangezien ze vertrekken vanuit een andere invalshoek.

Richtlijn	Organisatie	Land	Publicatiejaar
ACOG Practice Bulletin: Polycystic ovary syndrome (2)	ACOG (The American College Obstetricians and Gynecologist)	USA	2009
Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome (18)	SOGC (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)	Canada	2010

American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. (19)	(AACE) American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee	USA	2005
Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (20)	The Endocrine Society	USA	2013
Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (5)	Research Unit, Jean Hailes Foundation for Women's Health	Australië	2011

5.1.3 Beoordeling van de geselecteerde richtlijnen

5.1.3.1 AGREE II instrument

De beoordeling van de kwaliteit van de richtlijnen gebeurt a.d.h.v. het AGREE II instrument (21). Elke richtlijn wordt op die manier gescoord op verschillende domeinen: beschrijving onderwerp en doel, belangenconflict, methodologie, helderheid en presentatie van de richtlijn, toepassing en onafhankelijkheid van de auteurs. Deze beoordeling werd nauwkeurig beschreven in een matrix. Een korte samenvatting wordt hieronder weergegeven.

Richtlijn 1: American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. (19)

Bij een eerste lezing werd deze richtlijn geëxcludeerd. Dit is eerder een opiniestuk neergeschreven door een associatie van endocrinologen. De zoekstrategie en methodologie werd niet vermeld. Dit is dus een richtlijn van zeer slechte kwaliteit.

Richtlijn 2: ACOG Practice Bulletin: Polycystic ovary syndrome (ACOG, USA, 2009) (2)

De aanbevelingen in de richtlijn moeten beter worden geformuleerd. Het zijn eerder samenvattingen van het wetenschappelijk bewijs, waardoor de aanbevolen actie onduidelijk overkomt. De aanbevelingen handelen bijna uitsluitend over de behandeling van PCOS, waardoor ze enkel antwoord geven op twee klinische vragen van deze scriptie. De methodologie is van matige kwaliteit. Bovendien zijn de richtlijnen niet gericht aan de huisarts maar aan gynaecologen. Bijgevolg wordt deze richtlijn beschouwd als een richtlijn van lage kwaliteit.

Richtlijn 3: Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome (SOGC, Canada, 2010) (18)

Deze richtlijn is opgesteld door een associatie van gynaecologen in Canada. Ze is voornamelijk gericht aan gynaecologen en endocrinologen. De methodologie is van redelijk goede kwaliteit. De aanbevelingen zijn duidelijk en gestructureerd en op sommige punten bruikbaar voor de huisarts. De richtlijn werd gesponsord door de associatie van gynaecologen zelf en er is geen sprake van belangenvermenging. Bijgevolg wordt dit beschouwd als een richtlijn van goede kwaliteit.

Richtlijn 4: Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (The Endocrine Society, USA, 2013) (20)

Wat opvalt is dat deze richtlijn overzichtelijk is. Hier worden zowel de diagnose en de behandeling van PCOS uiteengezet. De richtlijn heeft een breder publiek, nl. endocrinologen en 'andere

zorgverleners die patiënten met PCOS behandelen'. Inhoudelijk is de richtlijn zeker bruikbaar voor de huisarts. Ze is opgesteld door een associatie van endocrinologen waardoor dit een bredere kijk werpt op de aandoening. Naast gynaecologische aspecten, komen ook metabole aspecten aan bod. De methodologie is eerder van matige kwaliteit. Het formuleren van de aanbeveling is gebeurd d.m.v. een eigen protocol. Er is wel een uitgebreide peer-review uitgevoerd waardoor de praktische haalbaarheid werd getoetst. Deze richtlijn wordt beschouwd als een richtlijn van matige kwaliteit.

Richtlijn 5: Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (Jean Hailes Foundation, Australië, 2011) (5)

Deze Australische richtlijn werd in 2011 opgesteld door de Jean Hailes Foundation. Deze organisatie bekommert zich om de fysieke en psychische gezondheid van de vrouwelijke populatie. De richtlijn is zeer uitgebreid en gestructureerd, waarbij onderwerp en doel duidelijk zijn beschreven. De richtlijn bespreekt verschillende aspecten van het PCO-syndroom (gynaecologisch, metabole, emotionele). Ze houdt tevens rekening met het patiënten perspectief (vragenlijsten) en culturele verschillen. De methodologie is zeer sterk. De aanbevelingen zijn opgesteld a.d.h.v. van een reeds bestaand protocol en alles werd genoteerd in bewijstabellen. De richtlijn werd achteraf beoordeeld door externe experts en de aanbevelingen worden om de 5 jaar herzien. Kortom deze richtlijn wordt beschouwd als een richtlijn van zeer goede kwaliteit en zal dus doorwegen in het opstellen van de aanbevelingen.

Uiteindelijk werd er beslist om de **laatste vier richtlijnen** te gebruiken voor waardering van hun aanbevelingen, waarbij rekening zal gehouden worden met de kwaliteit van elke richtlijn.

5.1.3.2 Beoordelen van de aanbevelingen

In deze stap werden de geformuleerde aanbevelingen uit elke richtlijn gewaardeerd op inhoud, samenhang, courantheid en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

5.1.3.2.1 Inhoud

Per klinische vraag werd een registratiematrix gemaakt van elke aanbeveling, de bijhorende evidentie en graad van aanbeveling. Dit heeft als doel om de verschillende aanbevelingen te vergelijken.

5.1.3.2.2 Samenhang

Om de samenhang van de aanbevelingen na te gaan, werden 3 stappen doorlopen. Eerst werd de gebruikte zoekstrategie zorgvuldig nagekeken. Vervolgens werd geëvalueerd of er samenhang is tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie van de auteurs. Tenslotte werd de samenhang tussen deze interpretatie en de formulering van de aanbeveling beoordeeld. Een beschrijving is terug te vinden in de bijlage (Appendix 10.6).

5.1.3.2.3 Courantheid

Vervolgens werd bepaald of de richtlijnen gebruik maken van **recente literatuur.** Een zoektocht werd uitgevoerd volgens een watervalprocedure, waarbij eerst werd gezocht in de Cochrane database. Per klinische vraag werd telkens gezocht in MEDLINE naar reviews die recenter zijn dan de desbetreffende Cochrane review. Hierbij werden a.d.h.v. een PICO[5] de juiste Mesh termen gezocht om de zoektocht op een correct wijze te kunnen uitvoeren. Tevens werd gekeken naar gelijkaardige

[5] PICO is een acroniem dat staat voor Patiënt, Intervention, Comparison, Outcome. Dit wordt gebruikt om een onderzoeksvraag weer te geven.

artikels die werden voorgesteld door Pubmed. Een uitgebreide beschrijving van deze zoektocht is terug te vinden in de bijlage (Appendix 10.1).

In totaal werden **7 Cochrane Reviews** weerhouden voor verder gebruik, dewelke allen een antwoord bieden op de klinische vragen in deze scriptie m.b.t. de behandeling van PCOS (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28). De oudste review dateert van 2007 en de recentste van eind 2017. Bijkomend werden nog enkele reviews en meta-analyses gevonden m.b.t. tot de klinische vragen. Voor wat betreft de diagnosestelling van PCOS is er geen Cochrane review voorhanden is. Nog enkele recente artikels over de diagnosestelling werden geselecteerd voor verdere verwerking.

5.1.3.2.4 Toepasbaarheid

Voor elke aanbeveling werd gekeken of deze toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. Hierbij werd rekening gehouden met de doelgroep en patiëntengroep besproken in elke richtlijn. Er werd ook nagegaan of de voorkeuren en culturele waarden van de patiënten mee in rekening zijn gebracht en of de aanbevelingen praktisch haalbaar zijn (organisatie, kostprijs, ervaring,…).

5.2 Adaptatiefase

De bedoeling van deze fase is dat de **aanbevelingen** uit de verschillende richtlijnen naast elkaar worden gelegd om tot een gemeenschappelijke aanbeveling te kunnen komen. Hierna wordt beslist of de huidige aanbeveling van de Duodecim richtlijn moet worden aangepast. Voor het formuleren van de nieuwe aanbevelingen werd gebruik gemaakt van de GRADE-methode[6] (29).

5.3 Implementatiefase

5.3.1 Peer review

De aangepaste aanbevelingen werden vervolgens voorgelegd aan 3 groepen van huisartsen en huisartsen-in-opleiding ter beoordeling. Hierbij werd gepeild naar de kennis van de deelnemers over PCOS d.m.v. een kleine quiz. Dit vormt het vertrekpunt voor discussie over het nut en de toepasbaarheid van de geadapteerde aanbevelingen in de Belgische zorgcontext. A.d.h.v. een Likertschaal werd de mening van artsen geobjectiveerd. De peer review levert ook tools die de implementatie kunnen faciliteren. Op basis hiervan kunnen er aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde praktijkaanbevelingen. De aanbevelingen werden ook voorgelegd aan een gynaecoloog.

5.3.2 Dossieronderzoek

De aanbevelingen worden vervolgens in de eigen opleidingspraktijk getoetst a.d.h.v. een retrospectief dossieronderzoek. Patiënten bij wie de term 'PCOS'[7] in het dossier voorkomt, werden geïncludeerd. Bijgevolg werd de diagnosestelling en aanpak van PCOS bij elke patiënte bestudeerd. Hierbij wordt de huidige manier van werken beschreven. Aan de hand van een visgraatmodel wordt bekeken waar de praktijkrichtlijnen niet worden gevolgd en welke barrières er zijn om de richtlijn toe te passen. Dit laatste wordt verwerkt in de discussie.

[6] Dit is een gecodeerde methode om op een gestructureerde manier de kracht van de aanbeveling en zijn onderliggende evidentie te beschrijven.
[7] Volgende termen werden gebruikt 'PCOS', 'PCO', 'polycystisch ovariumsyndroom'

6 Resultaten

6.1 Adaptatiefase

In deze fase wordt een antwoord geformuleerd op elke klinische vraag a.d.h.v. de geselecteerde richtlijnen en recente literatuur. Bij elke vraag wordt de bestaande Duodecim richtlijn onder de loep genomen en bekritiseerd.

6.1.1 Hoe wordt de diagnose van PCOS gesteld in de huisartspraktijk?

6.1.1.1 Bestaande Duodecim richtlijn

Twee van de volgende criteria moeten aanwezig zijn voor de diagnose:

1. *Anovulatie gekenmerkt door onregelmatige menses*
2. *Klinische (mannelijk patroon van haar distributie) of biochemische (serum testosteron >2,7nmol/l of >2.3nmol/l afhankelijk van de methode en het labo) tekens van hyperandrogenisme*
3. *Polycystische morfologie van de eierstokken, bevestigd door echografie (>12 follikels in elke eierstok van 2-9 mm diameter en/of verhoogd ovarieel volume >10ml, maar aangezien de kwaliteit van de echografietoestellen verbeterd is, wordt gesuggereerd om de afkapwaarden te verhogen naar 25 follikels in ieder ovarium)*

Uitsluiten van schildklieraandoeningen, hyperprolactinemie, androgeen-afscheidende tumoren en stoornissen in de bijnierfunctie. Als de patiënte zich presenteert met onregelmatige menses: meet serum TSH en prolactine. Als de patiënte zich vertoont met hirsutisme en/of acné: meet hoeveelheid serum testosteron. Serum FSH en LH moeten bepaald worden voor de differentiële diagnose van onregelmatige menstruatie. Serum oestradiolbepaling biedt meestal geen diagnostisch voordeel.

Opmerking: De bestaande aanbevelingen van de Duodecim krijgen zelden een graad toegekend. Op dit ogenblik bevat het merendeel van de Duodecim richtlijnen een aanduiding van het niveau van bewijskracht (A-D), maar nog geen 'Grade of Recommendation' (sterk of zwak). Alle andere richtlijnen gebruiken een eigen methode om de graad van aanbeveling te formuleren

6.1.1.2 De Rotterdam criteria

De Duodecim richtlijn maakt gebruik van de Rotterdam criteria[8] om de diagnose van PCOS te stellen.

Oligo-/amenorroe

De term *'anovulatie'* in de Duodecim zou moeten worden vervangen door '*an-of oligo-ovulatie*', omdat anovulatie geen onregelmatige menstruatie veroorzaakt maar amenorroe. Oligomenorroe wordt volgens de Rotterdamconsensus gedefinieerd als minder dan acht menstruaties per jaar of een cycluslengte van > 35 dagen. Er is sprake van amenorroe indien de menstruaties > 6 maanden uitblijven. Daarenboven moet een onderscheid worden gemaakt tussen primaire amenorroe en secundaire amenorroe. Bij primaire amenorroe is de menstruatie nog niet opgetreden na het 16de levensjaar. Dit is een indicatie tot verwijzing. Bij secundaire amenorroe is de menstruatie wel reeds opgetreden. Oligomenorroe is per definitie altijd secundair. Secundaire amenorroe wordt in 20 % van de gevallen veroorzaakt door PCOS, terwijl er wordt geschat dat oligomenorroe in 50 % van de gevallen wordt veroorzaakt door PCOS (30). Het aandeel van PCOS in de oorzaak van oligo-

[8] Rotterdamcriteria (2 van de 3): oligo-/anovulatie, hyperandrogenisme (klinisch of biochemisch), polycystische ovaria op echografie (4)

/amenorroe is bijgevolg zeer groot. Het is dus sterk aan te bevelen om bij elke vrouw met klachten van onregelmatige menstruatie de diagnose van PCOS te overwegen.

Hyperandrogenisme

Bij de verduidelijking van '*klinische tekens van hyperandrogenisme'* wordt *'mannelijk beharingspatroon'* best vervangen door *'hirsutisme'.* Hirsutisme wordt gedefinieerd als een *overmatig* mannelijk beharingspatroon bij de vrouw. In 80 % van de gevallen is PCOS de oorzaak (31). De graad van hirsutisme kan worden bepaald a.d.h.v. de Ferriman-Gallwey score (32) (zie Appendix 10.2 fig. 1). Een score groter of gelijk aan 8 wordt gedefinieerd als hirsutisme en is een indicatie voor een androgeen exces. Hierbij moet worden opgemerkt dat deze grenswaarde afhankelijk is van de etniciteit en dus lager is bij de Aziatische en Mediterrane populatie. Er bestaat geen globaal score systeem om de ernst van de acné te bepalen. Verschillende studies tonen aan dat er geen relatie is tussen de ernst van acné en de gehaltes aan androgenen in het bloed bij vrouwen met PCOS. Dit geldt wel voor hirsutisme. De vraag is dan ook of de aanwezigheid van acné kan worden beschouwd als een klinisch teken van hyperandrogenisme (33) (34). We schrappen dit in de aanbeveling omdat het onmogelijk is acné goed te objectiveren. Ook androgene alopecie duikt geregeld op als indicatie voor hyperandrogenisme. De studies zijn hierover echter schaars en in de literatuur is het verband met hyperandrogenisme niet duidelijk. Bijgevolg wordt enkel de term 'hirsutisme' opgenomen in de aanbeveling.

Het direct bepalen van de **androgenen** in het bloed kan de diagnose van PCOS ondersteunen. De Duodecim beveelt aan om het serum totaal testosteron te bepalen bij aanwezigheid van hirsutisme en/of acné. Een labo is steeds vereist om andere aandoeningen uit te sluiten. Bovendien kan de diagnose van PCOS ook worden gesteld indien het hyperandrogenisme enkel in het bloed kan worden aangetoond. Daarom lijkt het nuttig om androgenen steeds bij te bepalen, ook bij afwezigheid van hirsutisme. Opmerkelijk is dat Duodecim adviseert om het *totaal serum* testosteron te bepalen. De totale testosteron concentraties worden echter beïnvloed door de SHBG-concentratie en kunnen bijgevolg vals normaal zijn. Dit is zeker het geval bij vrouwen met insulineresistentie omdat zij eerder lagere concentraties SHBG hebben en dus hogere concentraties vrij testosteron. De bepaling van vrij testosteron gebeurt best via een omrekeningsformule aangezien de gewone labo-analyses onbetrouwbaar zijn. De meeste studies adviseren om bijgevolg totaal testosteron, het SHBG én het *berekend* vrij testosteron te bepalen. De bepaling van androsteendion[9] en DHEAs[10] worden niet aanbevolen in eerste lijn (4) (5) (35).

Polycystische ovaria

Het bevestigen van **polycystische ovaria** op echografie is niet eenvoudig en wordt best overgelaten aan een gynaecoloog. Bovendien hebben nieuwere generatie toestellen (≥8MHz) ervoor gezorgd dat deze definitie moet worden bijgestuurd. De grenswaarde van 12 follikels zou op deze manier moeten worden opgetrokken tot 25 follikels per ovarium (36). Belangrijk te vermelden is dat polycystische ovaria niet specifiek zijn voor PCOS en dit dus niet voldoende is voor de diagnose. Recente studies konden aantonen dat het AMH (Anti Mullerian Hormone)[11] correleert met het aantal ovariële follikels

[9] Androsteendion wordt in de bijnier omgezet tot testosteron
[10] Dehydro-epiandrosteron-sulfaat (DHEAs) wordt aangemaakt uit cholesterol in de bijnier en is de precursor van androsteendion
[11] Het AMH wordt geproduceerd door de granulosacellen in de ovariële follikels en is dus een maat voor de voorraad primordiale follikels in de ovaria, wat de ovariële reserve weerspiegelt.

en dat het bijgevolg nuttig zou zijn om de diagnose van PCOS te ondersteunen. De laboratoriumbepaling van het AMH zal in de toekomst wellicht gebruikt worden als gouden standaard voor de bepaling van het aantal ovariële follikels. Sommige studies konden aantonen dat een waarde >5µg/L overeenstemt met de diagnose van PCOS. Gezien dit nog niet routinematig wordt toegepast en er nog geen juiste cutt-off waarde kan worden bepaald, zal dit facultatief in de aanbevelingen opgenomen worden. De test is bovendien zeer duur (€37) (36) (35) (37).

Wat bij pilgebruik?
Belangrijk om te vermelden is dat het gebruik van hormonale anticonceptie eventuele verhoogde testosterongehaltes maskeert en de morfologie van de ovaria beïnvloedt. Alvorens de diagnose van PCOS te kunnen stellen moet hormonale anticonceptie minstens 3 maanden worden gestaakt en eventueel worden vervangen door een alternatief. Dit werd niet besproken in de Duodecim richtlijn maar wordt wel opgenomen in de scriptie (5) (35).

Wat bij adolescenten?
De leeftijd waarop de diagnose kan worden gesteld, wordt niet besproken in de Duodecim richtlijn. Nochtans is dit een vraag die in verschillende richtlijnen en recente literatuur naar boven komt. Tijdens de eerste jaren na de menarche zijn de menstruele cycli nog zeer onregelmatig. De exacte leeftijd waarop de menstruele cycli regelmatig zouden moeten worden, is niet gekend. Meestal wordt geadviseerd om bij adolescenten met onregelmatige cycli tot 2 jaar na de menarche te wachten, alvorens de diagnose van PCOS te kunnen stellen. De afkapwaarde is arbitrair bepaald op basis van verschillende observationele studies. PCOS moet dus steeds in overweging worden genomen bij een adolescente patiënte met onregelmatige menstruatie, alvorens een anticonceptiepil te starten. Dit is vaak het punt waarop de diagnose van PCOS wordt gemist. Een vroege diagnosestelling is echter belangrijk, gezien de patiënte gedurende haar levensloop goed moet worden opgevolgd. Bovendien is het uitvoeren van een vaginale echografie niet wenselijk bij adolescenten omdat polycystische ovaria deel kunnen uitmaken van de normale ontwikkeling tijdens de adolescentie. Bij nog niet seksueel actieve adolescenten is een vaginale echografie uit den boze. Het AMH daarentegen is wel veelbelovend om de diagnose te stellen bij adolescenten (5) (20).

6.1.1.3 Uitsluiten van andere oorzaken

Vooraleer de diagnose van PCOS te stellen moeten andere oorzaken worden uitgesloten. Hierbij gaat het om **schildklieraandoeningen, aandoeningen van de hypothalamus en hypofyse, prematuur ovarieel falen (POF), zwangerschap of het geven van borstvoeding, uteriene oorzaken, androgeen producerende tumoren, het gebruik van anabole steroïden, medicatiegebruik, Acromegalie en Cushing syndroom**. PCOS is een uitsluitingsdiagnose maar de exclusie van andere aandoeningen kan bijgevolg enkel d.m.v. bloedafname gebeuren. Dit zou dus de eerste stap moeten zijn in de diagnosestelling, wat niet goed naar voor komt in de huidige Duodecim richtlijn.

Schildklieraandoeningen
Het aandeel van schildklieraandoeningen in het ontstaan van onregelmatige menstruatie wordt geschat op slechts 1%. Enkel bij aanwezigheid van onregelmatige menses wordt door de Duodecim aanbevolen om **TSH** en **prolactine** te bepalen. De Rotterdamcriteria vinden het routinematig screenen van TSH bij PCOS niet nodig omdat de incidentie van schildklieraandoeningen bij vrouwen met PCOS niet hoger is dan bij normale vrouwen (4). Aangezien dit in de meeste richtlijnen terugkomt wordt de bepaling van TSH wel opgenomen in de aanbeveling en dit enkel bij oligo-/amenorroe.

Aandoeningen van de hypofyse

Een prolactinoom is de meest frequente hypofysetumor en heeft een bijdrage van 13% in de oorzaak van amenorroe. In meer dan 90% gaat het om een micro-adenoom. Macroadenomen kunnen lokaal invasief zijn en klachten van hoofdpijn en visusstoornissen veroorzaken (38). Een prolactinoom kan ook gepaard gaan met hirsutisme of acné. Prolactine zou bijgevolg niet alleen in het geval van onregelmatige menstruatie moeten worden bepaald maar ook bij aanwezigheid van acné of hirsutisme (20). Het prolactinegehalte bij de vrouw is gewoonlijk lager dan 25µg/L en de meeste laboratoria hanteren deze afkapwaarde. Licht gestegen prolactinewaarden tussen de 25 en 100 µg/L komen frequent voor en zijn meestal het gevolg van antidepressiva, anti-epileptica, antipsychotica, gastro-prokinetika, orale oestrogenen, psychische stress (bv. bloedafname), maaltijd, fysieke inspanning, hypothyroïdie, nierinsufficiëntie, seksuele stimulatie, zwangerschap en borstvoeding maar het kan ook passen bij een microprolactinoom. Bovendien kan bij PCOS de prolactinewaarde tijdelijk licht verhoogd zijn om nog onduidelijke reden. Waarden hoger dan 150µg/L zijn meer dan waarschijnlijk geassocieerd met een prolactinoom. Een vals verhoogd prolactine kan ook doordat prolactine zich bindt aan IgG en zo een macroprolactine vormt. De meeste richtlijnen raden aan om bij twijfelachtige resultaten het macro-prolactine bij te bepalen. Indien dit nog steeds is verhoogd, moeten andere mogelijke oorzaken worden uitgesloten en kan eventueel opnieuw bloed worden geprikt in rustige omstandigheden. Bij blijvende afwijkende waarden wordt best doorverwezen naar een endocrinoloog. De meeste richtlijnen hanteren de grenswaarde van 25µg/L om een prolactinoom uit te sluiten. Echter concrete cijfers m.b.t. sensitiviteit en specificiteit zijn niet beschikbaar (39) (40) (41).

In zeer zeldzame gevallen kan secundaire amenorroe optreden door een acute necrose van de hypofyse na een ernstige bloeding tijdens de bevalling. Het eerste teken hiervan is een verminderde productie van borstvoeding, gevolgd door een totale hypofysaire uitval. Dit wordt het syndroom van Sheehan genoemd (42). Een goede anamnese door de huisarts naar obstetrische complicaties is bijgevolg belangrijk bij amenorroe.

Prematuur ovarieel falen (POF) of vroegtijdige menopauze

Een menopauze die zich inzet voor de leeftijd van 40 jaar wordt 'prematuur ovarieel falen' of ook wel 'premature menopauze' genoemd. De prevalentie is 1 % van de vrouwelijke populatie en is in 10 % van de gevallen een oorzaak van amenorroe (43). Hierbij treedt er een vroegtijdige depletie van de ovariële follikels op met een sterke daling van oestrogeen en stijging van FSH door het wegvallen van de negatieve feedback. Dit in tegenstelling tot hypothalame dysfunctie (zie verder).

De Duodecim richtlijn beveelt bepaling van FSH en LH aan bij onregelmatige menstruatie. De exacte reden wordt niet vermeld. Het voegt er nog aan toe dat het niet zinvol is oestradiol te bepalen. De Rotterdamcriteria daarentegen vinden het noodzakelijk om in aanwezigheid van onregelmatige menstruatie **oestradiol en FSH** te bepalen om primair ovarieel falen en hypothalame aandoeningen uit te sluiten. Bij een FSH > 20IE/L en een serumoestradiol <100pmol/L is POF meer dan waarschijnlijk. Er bestaat geen afkapwaarde om POF uit te sluiten. Bij oligomenorroe zijn meerdere labobepalingen noodzakelijk omdat een inzettende menopauze wordt gekenmerkt door sterke hormonale schommelingen waardoor het labo bijgevolg normaal kan zijn. Er wordt besloten om de afkapwaarden van het gekozen laboratorium te hanteren en a.d.h.v. meerdere bepalingen POF uit te sluiten (44).

De bepaling van **LH** is niet nuttig gebleken aangezien de verhoogde LH-FSH-ratio niet bepalend is voor de diagnose. Niet onbelangrijk is ook de bepaling van het **HCG** om een zwangerschap uit te sluiten (4).

Aandoeningen van de hypothalamus

De bijdrage van hypothalame aandoeningen bij amenorroe bedraagt 34% (43). Indien een dysfunctie optreedt van de hypothalame GnRH secretie kan een irreguliere cyclus optreden. Meestal gaat het hier om functionele amenorroe t.g.v. stress, ondergewicht of extreme sportbeoefening. In zeer zeldzame gevallen gaat het om genetische defect in de GnRH secretie. Dit uit zich meestal in primaire amenorroe en is ook wel gekend als het syndroom van Kallmann[12]. Ook benigne en maligne tumoren van de hypothalamus bestaan als oorzaak van amenorroe. Deze zijn uiterst zeldzaam en gaan gepaard met neurologische verschijnselen. Bij systemische ziekten kan de hypothalamus ook verminderd werken zoals bij diabetes mellitus en coeliakie (42) (45). In tegenstelling tot POF gaat een dysfunctie van de hypothalamus gepaard met een onmeetbaar lage FSH-secretie (<0.1U/l) (42).

Uteriene en vaginale oorzaken

Intra-uteriene verklevingen kunnen ontstaan na een curettage t.g.v. een miskraam of placentarest. Dit wordt het Asherman syndroom genoemd en kan de oorzaak zijn van oligo/-amenorroe. De bijdrage in het ontstaan van amenorroe bedraagt 7% (43). Een cervixstenose na een ingreep kan dezelfde symptomen geven (42).

Androgeen producerende tumoren

Verder adviseert de Duodecim richtlijn zonder extra duiding om **androgeen producerende tumoren** uit te sluiten. Dit zijn meestal kwaadaardige tumoren van de ovaria of bijnieren. Ze hebben een zeer typische klinische presentatie, nl. snel ontstane tekenen van virilisatie (ernstig hirsutisme, zwaardere stem, ernstige acné,...). In het labo zal dit zich presenteren d.m.v. zeer hoge testosteronwaarden maar eigenlijk is de afwezigheid van het klinisch beeld voldoende om de diagnose uit te sluiten. Studies tonen aan dat de serum testosteron concentraties bij androgeen producerende tumoren bijna altijd meer dan 5.2 nmol/L bedragen (sensitiviteit 98%) (46). Serum testosteronwaarden van < 5 nmol/l sluiten bijgevolg een androgeen producerende tumor uit (4).

Gebruik van anabolica

Er bestaat geen bruikbare test in de huisartsenpraktijk om het gebruik van anabole steroïden uit te sluiten. Dopingcontroles kunnen in Vlaanderen enkel gebeuren door het geaccrediteerde DoCoLab in Gent en op vraag van het gerecht of NADO[13] Vlaanderen. Bijgevolg moet de huisarts zich baseren op de anamnese (47).

Niet klassieke congenitale adrenale hyperplasie

Met 'stoornissen' in de bijnierfunctie bedoelt Duodecim de 'niet klassieke congenitale adrenale hyperplasie' (NCCAG Eng.). Het syndroom is het gevolg van een partiële 21-hydroxylase deficiëntie en heeft een klinisch beeld dat sterk lijkt op dat van PCOS. Het komt voor bij 2 % van de patiënten met klinisch hyperandrogenisme. De exclusie van de aandoening is belangrijk omdat nakomelingen de klassieke vorm kunnen overerven waarbij er een volledige enzymdeficiëntie bestaat en waarbij er sprake is van een virilisatie bij de geboorte. Het uitsluiten van dit syndroom wordt niet vermeld in de Duodecim richtlijn. Dit gebeurt a.d.h.v. een nuchtere **17-hydroxy-progesteron** bepaling. Een waarde <200ng/dl kan het syndroom nagenoeg uitsluiten (sensitiviteit 90-100%) (2) (5) (20) (48). De indicatie om dit te doen verschilt per richtlijn. De Rotterdam consensus benadrukt dat deze test goed in overweging moet worden genomen, gezien de zeer lage prevalentie van het syndroom. De

[12] Het syndroom van Kallmann is de frequentste oorzaak van primaire amenorroe en ontstaat door en geïsoleerd defect van de GnRH-secretie. Dit is soms geassocieerd met een onderontwikkeling van de olfactorische neuronen wat anosmie (verlies van reuk) veroorzaakt. Adolescenten met dit syndroom hebben afwezige of onvolledige secundaire geslachtskenmerken.

[13] Nationale Anti-Doping Organisatie

Australische richtlijn stelt voor om dit enkel te doen bij ernstige gevallen van hyperandrogenisme. De Amerikaanse richtlijnen raden screening aan in welbepaalde etnische groepen (Mediterranen, Joden, Latijns-Amerikanen, Joegoslaven). In deze scriptie wordt gekozen om dit steeds te doen aangezien de aandoening klinisch zeer sterk kan lijken op het PCO-syndroom en het niet duidelijk is of de afwezigheid van ernstig klinisch hyperandrogenisme voldoende is om de diagnose uit te sluiten.

Medicatie

Zoals hogerop vermeld kunnen medicamenten met anti-dopaminerge effecten hyperprolactinemie en dus oligo-/amenorroe veroorzaken. Dit gaat vnl. om antidepressiva en antipsychotica. Vanzelfsprekend kan het gebruik van hormonale anticonceptie ook oligo-/amenorroe veroorzaken. Bij het merendeel van de vrouwen herstelt de cyclus zich spontaan wanneer de hormonale anticonceptie wordt gestaakt. Bij het staken van de prikpil kan dit echter twee jaar duren (49).

Andere zeldzame aandoeningen

Andere syndromen die kunnen worden uitgesloten op basis van de afwezigheid van hun klinische presentatie zijn het Cushing syndroom, Acromegalie en het HAIRAN-syndroom (4).

Cushing syndroom wordt gekenmerkt door abdominale obesitas, hypertensie, paarse striae, dikke nek, 'moon face', hirsutisme, acné, onregelmatige menstruatie en blauwe plekken. Dit wordt veroorzaakt door een chronisch verhoogde cortisolspiegel, hetzij van endogene (bv. tumor van de hypofyse), hetzij van exogene oorsprong (orale corticosteroïden).

Acromegalie is een endocrien syndroom dat ontstaat t.g.v. overproductie van het groeihormoon en wordt bijna altijd veroorzaakt door een adenoom van de hypofyse. Symptomen zijn hoofdpijn, vergroven gelaatstrekken, vergroten van handen en voeten, macroglossie en grove huid. Het risico op diabetes en cardiovasculaire aandoeningen is extreem hoog. Snelle diagnose is belangrijk o.w.v. het agressieve karakter van de aandoening (38).

Het **HAIRAN-syndroom** is een subcategorie van PCOS en wordt gekenmerkt door extreme insulineresistentie dewelke zich klinisch uit in acanthosis nigrans. Dit is een donker fluweel aanvoelende verhevenheid van de huid t.h.v. de lichaamsplooien (nek, liezen, oksels, infra mammair,..).

Na uitsluiting van alle voorgaande aandoeningen kan de diagnose van PCOS worden gesteld a.d.h.v. de Rotterdam criteria. Indien de patiënte niet aan alle criteria voldoet gaat het vermoedelijk om functionele oligo-/amenorroe t.g.v. een hypothalame dysfunctie van de GnRH secretie. Dit fenomeen wordt gezien bij patiëntes met ondergewicht, obesitas en diabetes[14], extreme sportbeoefening of bij psychologische stress.

[14] Door de geassocieerde insulineresistentie

6.1.2 Wat is de eerstelijnsbehandeling van onregelmatige menstruatie bij vrouwen met PCOS in de reproductieve leeftijd?

6.1.2.1 Gezonde levensstijl

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Gewichtsreductie tot het normaal gewicht van de patiënt is de belangrijkste behandeling omdat het de menstruele cyclus kan regulariseren door de ovulatie te herstellen.	Geen	GRADE D = Geen wetenschappelijk bewijsmateriaal. Evaluatie door deskundigen over andere informatie.

De achterliggende redenering van een mogelijk effect van een gezonde levensstijl op de klachten van PCOS spruit voort uit het feit dat de patiënt hierdoor vermagert en dat de insulineresistentie verbetert. Het is niet geheel duidelijk welke rol obesitas speelt in het ontstaansmechanisme van PCOS. Er wordt vermoed dat de aanwezigheid van obesitas de reeds bestaande hyperinsulinemie versterkt maar dat dit niet aan de basis ligt van het syndroom. Gewichtsverlies is bijgevolg belangrijk maar de aanpak is wellicht breder waarbij de focus ligt op het verminderen van de insulineresistentie. Een evenwichtig dieet en fysieke activiteit zijn belangrijker dan gewichtsverlies als doel op zich.

De Duodecim richtlijn adviseert gewichtsreductie tot het normaal gewicht omdat dit de cyclus zou regulariseren door de ovulatie te herstellen. Dit mag anders worden geformuleerd. De woordkeuze 'tot het normaal gewicht' is te nauw. In de richtlijnen en studies wordt meestal gesproken over een aanpassing van de levensstijl (gezond dieet en fysieke activiteit). In beide gevallen bestaat er weinig evidentie over het effect op onregelmatige menstruatie. Er bestaan ook zeer weinig studies die deze outcome bestuderen. Meestal wordt gebruik gemaakt van surrogaat eindpunten zoals androgeengehaltes in het bloed. De kwaliteit van de gebruikte studies in de richtlijnen is eerder laag. Een Cochrane review uit 2011 toont een positief effect van een gezonde levensstijl op het hyperandrogenisme en de insulineresistentie bij PCOS. Er wordt hierbij geconcludeerd dat er geen uitspraken kunnen worden gedaan over het effect op de menstruele cyclus maar dat een verbetering van de klachten wel kan worden vermoed (22). Slechts één recentere studie werd gevonden die onregelmatige menstruatie als outcome bestudeert. Het gaat om een RCT uit 2015 van 60 obese (BMI > 30) adolescente vrouwen met PCOS die het effect bestudeert van gewichtsverlies op onregelmatige menstruatie. Deze concludeert dat gewichtsverlies een significante verbetering geeft van de onregelmatige menstruatie (50). Deze studie gebruikt gewichtsverlies als interventie. Aangezien de meeste studies als interventie levensstijl hanteren, houden we het in de aanbevelingen bij gezonde levensstijl. Het hanteren van een gezonde levensstijl kent alleen maar voordelen, waardoor dit sterk kan worden aanbevolen bij alle vrouwen met PCOS, ondanks de lage evidentie in de literatuur.

6.1.2.2 Orale anticonceptiepil

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Orale anticonceptiva herstellen de menstruele cyclus. Kies daarbij een middel met progestageen die zo weinig mogelijk androgeen is bv. drospirenon, cyproteron of desogestrel.	Geen	GRADE B = Matig op onderzoek gebaseerd bewijsmateriaal. Minstens één relevante, hoogstaande studie of veelvoudige adequate studies.

Duodecim adviseert om een pil te starten met weinig androgene werking zoals drospirenon, cyproteron of desogestrel. Eén richtlijn adviseert het gebruik van hormonale anticonceptie voor de behandeling van onregelmatige menstruatie. Dit kan in gelijk welke toedieningsvorm (pil, vaginale ring, pleister) (20). Een andere richtlijn beveelt een laag gedoseerde orale anticonceptiepil aan (2). De aanbevelingen zijn echter gebaseerd op consensus, aangezien de kwaliteit van de gebruikte studies zeer laag is. Er bestaat geen duidelijke evidentie om pillen met anti-androgene werking te verkiezen. Het resultaat van de literatuurzoektocht is erg teleurstellend. Er is weinig onderzoek te vinden die het effect van orale anticonceptie op onregelmatige menstruatie bij PCOS bestudeert. De meeste studies maken ook de vergelijking met metformine i.p.v. met placebo. Een Cochrane review uit 2007 die OAC vergelijkt met metformine toont aan dat OAC duidelijk een beter effect heeft dan metformine om onregelmatige menstruatie te verbeteren (24). Recentere RCT's over het gebruik van de orale anticonceptiepil voor de behandeling van onregelmatige menstruatie zijn niet voorhanden. Gezien de orale anticonceptiepil duidelijk effectiever is dan metformine voor de aanpak van onregelmatige menstruatie zal het in deze scriptie als eerste keuze worden aanbevolen. Het tromboserisico bij de pil moet sterk in overweging worden genomen, want vrouwen met PCOS hebben vermoedelijk een hoger risico op een diepe veneuze trombose. Bij een dame met PCOS die tevens rookt moet voorzichtig worden omgesprongen met het geven van hormonale anticonceptie. Het is ook niet duidelijk of preparaten met een progestageen zoals de minipil, spiraaltje, prikpil of staafje even effectief zijn. Ook andere toedieningsvormen zoals de pleister of vaginale ring werden niet onderzocht.

6.1.2.3 Metformine

Huidige Duodecim aanbeveling	***Grade of Recommendation***	***Level of Evidence***
Geen aanbeveling	n.v.t.	n.v.t.

De idee om metformine te gebruiken in de behandeling van PCOS komt voort uit de ontdekking dat een insulineresistentie aan de basis ligt van het PCO-syndroom. Hierbij zou men eerder ingrijpen op de oorzaak van de aandoening, wat bijgevolg veelbelovend klinkt. De rol van metformine voor de behandeling van onregelmatige menstruatie wordt niet vermeld in de Duodecim. Er is slechts één richtlijn die dit aanbeveelt als mogelijke behandeling voor onregelmatige menstruatie. De achterliggende evidentie is echter van lage kwaliteit en de richtlijn trekt verkeerde conclusies (20). Een Cochrane review uit 2007 toont dat metformine lager scoort dan OAC voor de behandeling van onregelmatige menstruatie. In beide groepen verbeteren de klachten wel maar een concrete vergelijking met placebo wordt niet gemaakt (24). Een recente Cochrane review uit 2017 includeert enkele studies die het effect van metformine t.o.v. placebo vergelijken. Hieruit wordt geconcludeerd dat metformine de menstruatie mogelijks regelmatiger maakt (23). Naast een mogelijk positief effect moet er ook rekening worden gehouden met de gastro-intestinale en renale bijwerkingen van metformine. Langs de andere kant is metformine reeds lang gekend voor de behandeling van diabetes in eerste lijn en kan het als een veilig product worden beschouwd, zeker bij jonge vrouwen. Bovendien is het voor de patiënte gratis. Er wordt bijgevolg beslist om metformine sterk aan te bevelen als tweede keuze indien de OAC niet wordt verdragen of bij contra-indicaties voor OAC (bv. voorgeschiedenis van DVT, rookster,…). Hierbij moeten indien de patiënte geen zwangerschap wenst andere vormen van anticonceptie worden besproken.

6.1.2.4 Glitazones

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Geen aanbeveling	n.v.t.	n.v.t.

De glitazones of thiazolidediones verminderen, net zoals metformine, de insulineresistentie. Slechts één richtlijn bespreekt het effect van glitazones op de onregelmatige menstruatie en vermeldt dat er onvoldoende bewijs bestaat om deze medicatie te gebruiken (slechts enkele RCT's). Bovendien wijst de richtlijn op de gevaren die zijn gebleken uit dierexperimenten voor een eventuele zwangerschap (20). Een Cochrane review uit 2017 toont een positief effect op het menstruatiepatroon voor pioglitazone (in België gekend onder de merknaam *Actos*). Echter het aantal studies is beperkt en ze zijn van matige kwaliteit. De medicatie is niet goedkoop en wordt enkel terugbetaald bij diabetespatiënten. Daarnaast komt er nog bij dat gewichtstoename een frequente bijwerking is, wat geen goede zaak is bij PCOS. Bijgevolg worden de glitazones in deze scriptie sterk afgeraden in de behandeling van PCOS.

6.1.2.5 Statines

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Geen aanbeveling	n.v.t.	n.v.t.

Het vermoeden bestaat dat ook statines werkzaam kunnen zijn in de behandeling van PCOS. Statines inhiberen de productie van cholesterol en dus ook de aanmaak van androgenen, aangezien cholesterol een belangrijke precursor is in de steroïdogenese. Het effect is complexer dan dit maar hierdoor zouden statines ook een effect kunnen hebben op het belangrijkste pathologisch proces van het PCO-syndroom, nl. het hyperandrogenisme. Ook hier wordt het gebruik van statines slechts in één richtlijn besproken (20). Het gebruik bij onregelmatige menstruatie wordt door de richtlijn sterk afgeraden aangezien er onvoldoende bewijs bestaat over hun effectiviteit. Tevens hebben statines nadelige effecten o.a. myopathie en teratogeniciteit. Een Cochrane uit 2011 vermeldt duidelijk dat er onvoldoende evidentie bestaat om statines te gebruiken bij de behandeling van onregelmatige menstruatie bij PCOS. De meeste RCT's bekijken het effect op de androgeengehaltes en concluderen dat statines het testosterongehalte doen dalen. Dit zijn echter surrogaateindpunten waardoor er geen goede conclusies kunnen worden getrokken (25). Twee recentere RCT's vergelijken statines en metformine met elkaar of in combinatie maar tonen tegenstrijdige resultaten (51). Bijgevolg worden statines hier sterk afgeraden voor de behandeling van oligo-/amenorroe.

6.1.3 Wat is de eerstelijnsbehandeling van vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen in de reproductieve leeftijd met PCOS?

6.1.3.1 Gezonde levensstijl

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Gewichtsreductie tot het normaal gewicht van de patiënt is de belangrijkste behandeling omdat het de menstruele cyclus kan regulariseren door de ovulatie te herstellen.	Geen	GRADE D = Geen wetenschappelijk bewijsmateriaal. Evaluatie door deskundigen over andere informatie

De Duodecim richtlijn adviseert gewichtsreductie in de eerste plaats omdat dit de ovulatie kan herstellen. Ook hier bestaat er zeer weinig evidentie over in de literatuur. De meeste studies maken opnieuw gebruik van de interventie 'gezonde levensstijl' eerder dan 'gewichtsreductie'. Een Cochrane uit 2011 vermeldt dat er geen uitspraak kan worden gedaan over het effect op reproductieve uitkomsten (22). Er bestaan immers geen studies die harde eindpunten zoals zwangerschapsratio's en aantal levend geboorten includeren. Nochtans bevelen alle richtlijnen een gezonde levensstijl of gewichtsreductie aan als eerste stap. De voordelen wegen immers duidelijk op tegen de nadelen. In deze scriptie wordt dit dan ook sterk aanbevolen. De zoektocht naar recentere kwalitatieve studies dan deze Cochrane review brengt helaas geen resultaten op.

6.1.3.2 Metformine

Huidige Duodecim aanbeveling	*Grade of Recommendation*	*Level of Evidence*
Raadpleeg een gynaecoloog alvorens metformine voor te schrijven.	Geen	GRADE C = Beperkt op onderzoek gebaseerd bewijsmateriaal. Minstens één adequate wetenschappelijke studie

Er is slechts één richtlijn die het gebruik van metformine in monotherapie voor de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen correct bestudeert nl. de Australische richtlijn van zeer goede kwaliteit. Deze concludeert dat metformine kan worden gebruikt om de zwangerschapsratio's te verbeteren bij vrouwen met PCOS en een BMI <30 (5). De conclusies zijn vnl. gebaseerd op een Cochrane review uit 2012. Onlangs verscheen hiervan een recentere versie in 2017 (23). *Deze concludeert dat er mogelijks een positief effect van metformine kan worden aangetoond op het percentage levend geboorten in vergelijking met placebo.* Het aantal geïncludeerde studies is wel laag maar van goede kwaliteit. Het positieve effect van metformine op het percentage zwangerschappen bleek al eerder uit verschillende studies maar nog niet op de belangrijkste outcome zoals het percentage levend geboorten (5) (23). In september 2017 werd een Amerikaanse richtlijn van de ASRM[15] gepubliceerd over het gebruik van metformine bij vrouwen met PCOS (52). Deze raden het gebruik van metformine om de ovulatie te induceren af omdat er effectievere geneesmiddelen voorhanden zijn. Er wordt ook vermeld dat er onvoldoende bewijs bestaat over het effect van metformine op het percentage zwangerschappen en levend geboorten. Dit in tegenstelling tot de Cochrane review uit 2017. De ASRM bespreekt kort een oudere versie van de Cochrane review uit 2012 maar laat zijn conclusies niet doorwegen. Ze gaan verder uit van één enkel RCT die geen significant verschil kon aantonen tussen metformine en placebo op het percentage levend geboorten. De kwaliteit van een Cochrane review wordt in deze scriptie nog steeds hoger in het vaandel gedragen dan een praktische richtlijn gepubliceerd door een comité van gynaecologen. Bijgevolg laten we het besluit van de ASRM even

[15] American Society for Reproductive medicine

achter ons. Dat er effectievere geneesmiddelen voorhanden zijn om andere medicatie te verkiezen boven metformine, is geen goed argument. Zeker in eerste lijn zijn de effectievere medicijnen moeilijker in gebruik.

Bij het opstellen van een aanbeveling moet ook rekening gehouden worden met de eventuele nadelen van metformine. Gastro-intestinale ongemakken werden frequent gerapporteerd maar dit verbetert meestal na enige tijd. Metformine werd lange tijd beschouwd als een contra-indicatie voor een zwangerschap. Recente gegevens konden echter geen schadelijke effecten voor de foetus aantonen. Sterker nog, metformine wordt bij zwangere vrouwen met PCOS gebruikt om het risico op een miskraam te verkleinen (53) (54). Bovendien is metformine gratis voor de patiënt en is het een voor de huisarts goed gekend medicijn. Rekening houdende met de effectiviteit, kostprijs, toepasbaarheid en eventuele nadelen wordt in deze scriptie metformine als eerste keus aanbevolen in de huisartspraktijk voor de medicamenteuze behandeling van vruchtbaarheidsstoornissen bij PCOS.

6.1.3.3 Clomifeen citraat

Huidige Duodecim aanbeveling	***Grade of Recommendation***	***Level of Evidence***
Deze behandeling moet worden overgelaten aan een gynaecoloog. CC is de eerste keuzemedicatie (tweedelijn). Het effect van de behandeling moet ofwel met een echografie worden gecontroleerd op dag 11-13 van de cyclus of door meting van de concentratie progesteron halverwege de luteale fase. De dosis kan worden verhoogd tot 100 mg/dag. Maximaal 6 ovulatoire cycli.	Geen	GRADE A = Sterk op onderzoek gebaseerd bewijsmateriaal. Veelvoudige relevante, hoogstaande wetenschappelijke studies met homogene resultaten

Clomifeen citraat (Clomid®) of CC is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM). Door zijn anti-oestrogeen effect valt de negatieve feedback naar de hypothalamus weg. Hierdoor neemt de frequentie van de pulsatiele secretie van het GnRH (gonadotrofine releasing hormone) in de hypothalamus toe met een tijdelijke verhoging van LH en FSH[16] als gevolg. Dit zorgt op zijn beurt voor een follikelrijping (FSH) en eisprong (LH), waardoor het wordt gebruikt als 'ovulatie-inductie' methode.

De Duodecim benadrukt dat CC het middel van eerste keus is in de *tweede lijn*. Alle richtlijnen zijn het erover eens dat CC de eerste keuze medicamenteuze behandeling is voor het behandelen van anovulatie bij vrouwen met PCOS. Behoudens de Australische richtlijn hebben ze allemaal betrekking op de tweede lijn. De Australische richtlijn haalt wel aan dat dit best in specialistische setting gebeurt. Wat opvalt is dat de achterliggende evidentie van de richtlijnen over CC sterk verouderd is en gebaseerd is op studies van lage kwaliteit. Sommige richtlijnen maken zelfs geen gebruik van studies! Het wordt vaak beschreven als een eeuwenoud vaststaand feit (18) (20).

Een recente Cochrane review uit 2016 kon slechts een minimaal effect aantonen op het percentage klinische zwangerschappen (dus niet op het percentage levend geboorten!) in vergelijking met placebo (27). Bovendien moet men zeer voorzichtig omspringen met CC wegens het potentiële risico op het ovarieel hyperstimulatiesyndroom[17] (OHSS) en multiple zwangerschappen (wegens het

[16] Het Follikel Stimulerend Hormoon wordt aangemaakt door de hypofyse en stimuleert bij de vrouw de rijping van de ovariële follikels

[17] OHSS is een syndroom dat ontstaat als complicatie van een ovulatie-inductie behandeling. Hierbij rijpt een te groot aantal ovariële follikels waardoor er een sterke vorming van nieuwe arteriële bloedvaatjes ontstaat in de ovaria (neoangiogenese). De permeabiliteit van deze vaatjes neemt toe waardoor vocht uit de bloedbaan in de buikholte sijpelt met ascites, trombofilie en hypovolemie tot gevolg. Deze situatie kan levensbedreigend zijn. (42)

gelijktijdig rijpen van meerdere eicellen). De kans op OHSS neemt juist toe bij vrouwen met PCOS.

Het gebruik ervan door de huisarts kan bijgevolg enkel en alleen als hij er op een vakkundige manier mee omspringt. Alvorens een behandeling in te stellen, dient eerst een vaginale echografie te gebeuren om solitaire cysten uit te sluiten. De precieze wijze van echografische opvolging is eerder specialistisch van aard. De vraag is dan of dit kan overgelaten worden aan een radioloog. In ieder geval lijkt een goede communicatie met de gynaecoloog bij het voorschrijven van CC van groot belang. Dit wordt bijgevolg zo opgenomen in de aanbevelingen.

6.1.3.4 Metformine versus CC

De recente Cochrane review uit 2017 maakt tevens een vergelijking tussen metformine en CC. Deze kon a.d.h.v. verschillende studies een beter effect van metformine aantonen op het percentage levend geboorten en percentage zwangerschappen bij niet-obese vrouwen met PCOS (BMI<30). Het omgekeerde geldt voor CC. Dit doet vermoeden dat metformine effectiever is bij niet-obese vrouwen, waarbij het PCO-syndroom minder ernstig tot uiting komt. De gebruikte studies blijven echter van lage kwaliteit. Metformine kan, indien ze als eerste wordt voorgeschreven, intrinsiek zorgen voor een daling in het gewicht wat een eventuele vervolgbehandeling met CC ten goede komt (23).

6.1.3.5 Gonadotrofines

Huidige Duodecim aanbeveling	***Grade of Recommendation***	***Level of Evidence***
Deze behandeling wordt uitgevoerd door een gynaecoloog die ervaring heeft met vruchtbaarheidsproblemen.	Geen	Geen

FSH en LH zijn de natuurlijke gonadotrofines die worden uitgescheiden bij zowel mannen als vrouwen door de hypofysevoorkwab. Het FSH stimuleert de follikelrijping en het LH lokt de eisprong uit. Het HCG[18], ook wel gekend als het zwangerschapshormoon, wordt uitgescheiden door de placenta of moederkoek tijdens de zwangerschap. HCG en LH hebben een gelijkaardige structuur, waardoor ze gelijkaardige effecten teweegbrengen. Daarnaast bestaat er ook nog het HMG[19], dat wordt geproduceerd bij postmenopauzale vrouwen. Eigenlijk is dit een mengsel van hoge concentraties FSH en LH. Voor medisch gebruik kunnen deze gonadotrofines worden geëxtraheerd uit de urine van zwangere vrouwen (HCG) of van postmenopauzale vrouwen (HMG). In België respectievelijk gekend onder de merknamen Pregnyl® en Menopur®. Er bestaan ook bio-synthetische vormen, dewelke vanzelfsprekend ook duurder zijn. Elk product heeft een specifieke indicatie bij verschillende vruchtbaarheidsbehandelingen (42).

Alle richtlijnen zijn het erover eens dat het gebruik van gonadotrofines moet worden overgelaten aan een specialist. Ook hier bestaat een aanzienlijk risico op OHSS en multiple zwangerschappen. Bovendien zijn het dure geneesmiddelen en moeten ze worden toegediend d.m.v. subcutane injecties. Een nauwkeurige opvolging van de patiënt is van groot belang.

Op vlak van effectiviteit scoren de gonadotrofines het best. Een Cochrane review uit 2016 maakt ook een vergelijking tussen CC en gonadotrofines en concludeert dat het percentage levend geboorten bij CC lager is in vergelijking met de gonadotrofines. Er kon geen verschil worden aangetoond van het risico op OHSS en multiple zwangerschappen tussen beide behandelingen (27). De gonadotrofines

[18]Humaan Chorion Gonadotrofine
[19] Humaan Menopauze Gonadotrofine

zijn even effectief als laparoscopische ovariële drilling. Dit is een chirurgische techniek waarbij d.m.v. een laserstraal 'gaatjes' worden gemaakt in de ovaria. Hierdoor vermindert de ovariële productie van androgenen, waardoor het kernprobleem bij PCOS wordt aangepakt. Het risico op OHSS en multiple zwangerschappen is hier zeer klein (55). Hoe dan ook wordt in deze scriptie het advies van de Duodecim richtlijn i.v.m. het gebruik van gonadotrofines gevolgd wegens de specialistische aard en de potentiële risico's van deze vruchtbaarheidsbehandelingen.

6.1.3.6 Aromatase-inhibitoren

Huidige Duodecim aanbeveling	***Grade of Recommendation***	***Level of Evidence***
Gebruik moet absoluut worden overgelaten aan experts	Geen	Geen

Aromatase-inhibitoren (anastrozole, exemestan, letrozol) remmen de omzetting van testosteron naar oestrogeen d.m.v. inhibitie van het enzym *aromatase*. Hierdoor daalt de oestrogeensynthese en valt de negatieve feedback naar de hypothalamus weg met een stijging van de pulsatiele GnRH secretie als gevolg. Dit zorgt op zijn beurt voor een stijging van het FSH en LH en dus follikelrijping en ovulatie. In België zijn deze geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling bij borstkanker.

Enkel de Australische richtlijn van zeer goede kwaliteit haalt aan dat aromatase-inhibitoren met voorzichtigheid mogen worden aangewend om een ovulatie te induceren. Andere richtlijnen spreken er niet over. Een recente Cochrane review uit 2014 toont aan dat het percentage levend geboorten bij het gebruik van aromatase-inhibitoren groter is dan bij het gebruik van CC. Studies die een vergelijking maken met placebo zijn niet voorhanden. Tevens kon er geen significant verschil in effectiviteit worden aangetoond met ovariële drilling. De gebruikte studies zijn echter van lage kwaliteit. Enkele recentere studies trekken gelijkaardige conclusies (56) (57).

Ongeacht hun kleiner risico op OHSS en multiple zwangerschappen is het schadelijk effect op de foetus op lange termijn niet gekend. De aromatase-inhibitoren zijn in België trouwens een contra-indicatie voor een zwangerschap. Er bestaat onvoldoende onderzoek over het risico op congenitale afwijkingen bij de foetus. Dierenexperimenten bij ratten konden geen teratogene effecten aantonen. Een beetje contradictorisch werd er bij de ratten wel een verhoogde incidentie van onvruchtbaarheid en miskramen vastgesteld (53). Het gebruik in België is enkel geregistreerd en terugbetaald voor de behandeling bij borstkanker (58). Ondanks dat het risico op miskraam en OHSS niet is verhoogd, is men in deze scriptie zeer terughoudend om deze medicatie aan te bevelen voor de huisarts. Er moet op zijn minst een gynaecoloog worden geraadpleegd alvorens dit soort medicatie voor te schrijven.

6.1.4 Nieuwe versie Duodecim richtlijn

Hieronder volgt een overzicht van de nieuwe aanbevelingen, opgesteld volgens de GRADE-methode zoals besproken in de methodologie.

6.1.4.1 Diagnose

Overweeg om de diagnose te stellen van PCOS indien een volwassen vrouw (>18 jaar) zich presenteert met één van de volgende symptomen: tekenen van hyperandrogenisme (hirsutisme[20]) of onregelmatige menstruatie. Wacht af om de diagnose te stellen bij adolescenten (<18 jaar) tot 2 jaar na de menarche. Verwijs bij primaire amenorroe. (GRADE 1B)

→ *De afkapwaarde van 2 jaar is arbitrair bepaald en gebaseerd op verschillende observationele studies. Verschillende richtlijnen nemen dit op als sterke aanbeveling en daarom krijgt de aanbeveling een GRADE 1B*

Indien de patiënte hormonale anticonceptie neemt, is de diagnose van PCOS niet te stellen. Stop gedurende 3 maanden de hormonale anticonceptie alvorens de diagnose te stellen. PCOS is een uitsluitingsdiagnose. (GRADE 1C)

→*De achterliggende evidentie is zeer laag en een termijn van 3 maanden berust eerder op consensus. De Australische richtlijn benadrukt dit sterk en gezien de achterliggende logische redenering krijgt de aanbeveling een GRADE 1C.*

Alvorens de diagnose van PCOS te stellen, dienen andere aandoeningen te worden uitgesloten. Bepaal daarom bij vermoeden van PCO-syndroom:

- ✓ **Vrij testosteron (berekend) om de diagnose van PCOS te ondersteunen. (GRADE 1B)**
  → *Dat de bepaling van het vrij berekend testosteron het betrouwbaarst is blijkt uit verschillende RCT's. Bovendien kan het de diagnose van PCOS ondersteunen maar niet uitsluiten. Gezien er steeds een labo dient te gebeuren ter uitsluiting van andere aandoeningen lijkt het hier nuttig om dit steeds bij te bepalen. De aanbeveling krijgt daarom GRADE 1B.*

- ✓ **Niet-klassieke congenitale adrenale hyperplasie dient te worden uitgesloten door een nuchtere 17-hydroxyprogesteron bepaling. (GRADE 1B)**
  → *De indicatie om dit te doen verschilt per richtlijn. Er wordt toch gekozen om dit steeds te doen aangezien de aandoening klinisch zeer sterk kan lijken op het PCO-syndroom en het niet duidelijk is of de afwezigheid van ernstig klinisch hyperandrogenisme voldoende is om de diagnose uit te sluiten. De aanbeveling krijgt een GRADE 1B omdat er weinig RCT's over bestaan. De meeste informatie is afkomstig van observationele studies.*

- ✓ **TSH enkel bij oligo-/amenorroe om schildklieraandoeningen uit te sluiten (GRADE 1C)**
  → *Deze aanbeveling krijgt een GRADE 1C. Er bestaat wat discussie of het zinvol is TSH routinematig te bepalen omdat het risico op schildklierlijden bij PCOS niet groter is dan de normale populatie. Toch raden de meeste richtlijnen aan om dit te doen, maar dan uitsluitend bij oligo-/amenorroe*.

- ✓ **HCG, FSH en oestradiol enkel bij oligo-/amenorroe om een zwangerschap, aandoeningen van de hypothalamus of POF uit te sluiten (GRADE 2C)**
  → *Deze aanbeveling krijgt slechts een GRADE 2C omdat de bepaling eerder berust op consensus van de Rotterdamcriteria. De Duodecim richtlijn raadt bepaling van oestradiol af zonder vermelding van achterliggende evidentie.*
- ✓ **Prolactine om hyperprolactinemie uit te sluiten (GRADE 1C)**
  → *de meeste richtlijnen zijn het erover eens dat prolactine steeds moet worden bepaald. Dit berust vnl. op consensus. Daarom geven we de aanbeveling een GRADE 1C*

[20] Ferriman-Gallway Score groter dan 8

Sluit volgende aandoeningen uit op basis van klinische presentatie: (GRADE 1C)

HAIRAN-syndroom (acanthosis nigrans (donkere verkleuring van de huid in de lichaamsplooien))

Cushing syndroom (abdominale obesitas, hypertensie, paarse striae, buffelnek, 'moon face', blauwe plekken)

Acromegalie (vergroven van gelaatstrekken, vergrootte handen en voeten, hoofdpijn, macroglossie, olifantshuid, gezichtsvelddefecten, macrognathie)

Androgeen-secreterende tumoren (snel ontstane virilisatie, zware stem, clitoromegalie)

→ *Evidentie is vnl. gebaseerd op consensus opgesteld door de conferentie in Rotterdam. Gezien de ernst van de aandoeningen en het belang van ze niet te missen, wordt dit sterk aanbevolen en krijgt de aanbeveling een GRADE 1C.*

Sluit tevens het gebruik van anabolica uit op basis van de anamnese (GRADE 1C)

→ *Gebaseerd op consensus. Gezien de achterliggende logica wordt dit tevens sterk aanbevolen d.m.v. GRADE 1C*

Sluit chirurgische ingrepen aan de uterus in de voorgeschiedenis uit (GRADE 1C)

→ *Gebaseerd op consensus. Gezien de achterliggende logica wordt dit tevens sterk aanbevolen d.m.v. GRADE 1C.*

Indien andere oorzaken zijn uitgesloten, stel de diagnose van PCOS indien <u>twee van de volgende criteria</u> aanwezig zijn: (GRADE 1C)

1. **Oligo-/amenorroe door oligo-/anovulatie**
2. **Klinisch (hirsutisme) of biochemisch hyperandrogenisme (verhoogd berekend vrij testosteron)**
3. **Polycystische ovaria op echografie (verwijs naar een gynaecoloog)** of **verhoogd AMH (facultatief)**

→ *Dit zijn de Rotterdamcriteria, opgesteld tijdens een internationale conferentie op basis van verschillende experten opinies en observationele studies. Voor wat betreft de bepaling van het AMH, tonen recente studies een sterke correlatie aan met de aanwezigheid van polycystische ovaria. Deze krijgt daarom de aanbeveling GRADE 1C*

6.1.4.2 Behandeling onregelmatige menstruatie

De eerste stap in de behandeling van onregelmatige menstruatie is het hanteren van een gezonde levensstijl d.m.v. een gezond dieet en fysieke activiteit (GRADE 1B)

→ *Achterliggende evidentie is van matige kwaliteit (meeste RCT's met effect op surrogaat eindpunten). Gezien de voordelen sterk opwegen t.o.v. de nadelen wordt dit sterk aanbevolen als GRADE 1B.*

Als medicamenteuze behandeling van onregelmatige menstruatie bevelen we een laag gedoseerde orale anticonceptiepil aan. Hierbij moet rekening worden gehouden met de trombogene risico's van orale anticonceptie (GRADE 1B)

→ *Evidentie is eerder matig (RCT's die de pil met metformine vergelijken i.p.v. met placebo), maar wordt door alle richtlijnen aanbevolen als eerste keuze. Vandaar een GRADE 1B en vermelding van de trombogene risico's.*

Als medicamenteuze behandeling van onregelmatige menstruatie suggereren wij een proeftherapie met metformine indien het gebruik van een orale anticonceptiepil tegenaangewezen is (GRADE 1C)

→ Achterliggende evidentie is eerder laag en gebaseerd op een laag aantal RCT's die een mogelijk positief effect kunnen aantonen. Slechts één richtlijn beveelt dit aan. Gezien de voordelen opwegen tegen de nadelen wordt dit sterk aanbevolen als tweede keuze (GRADE 1B)

Glitazones en statines hebben geen plaats in de behandeling van onregelmatige menstruatie en worden bijgevolg sterk afgeraden (GRADE 1B)

→ Onderliggende evidentie is laag tot matig. Voordelen wegen niet op tegen de nadelen. Bijgevolg wordt dit sterk afgeraden (GRADE 1B)

6.1.4.3 Behandeling vruchtbaarheidsstoornissen

De eerste stap in de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen met PCOS is het hanteren van een gezonde levensstijl d.m.v. een gezond dieet en fysieke activiteit (GRADE 1C)

→ Achterliggende evidentie is zeer laag. Er zijn geen goede studies voorhanden. Gezien de voordelen sterk opwegen tegen de nadelen krijgt deze aanbeveling een GRADE 1C

Wij suggereren om bij vruchtbaarheidsproblemen als eerste keuze een behandeling met metformine te starten. (GRADE 1B)

→ Achterliggende evidentie is van matige kwaliteit (Cochrane). Dit wordt tevens aanbevolen door de Australische richtlijn van goede kwaliteit. Gezien de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen krijgt deze aanbeveling een GRADE 1B.

Wij suggereren bij vruchtbaarheidsproblemen als tweede keuze een behandeling met Clomifeen citraat te starten, indien de huisarts kennis heeft over de monitoring van de therapie. (GRADE 2C)

→ Achterliggende evidentie is eerder van lage kwaliteit. Nochtans raden alle richtlijnen dit aan als eerste keuze medicament. Rekening houdende met de risico's die eraan verbonden zijn en de naadzaak van regelmatige opvolging krijgt dit slechts een zwakke aanbeveling GRADE 2C.

Wij suggereren dat bij vruchtbaarheidsproblemen een aromatase-inhibitor met voorzichtigheid kan worden aangewend, steeds in overleg met een gynaecoloog. (GRADE 2B)

→ Achterliggende evidentie is van goede kwaliteit (Cochrane). De risico's zijn nog onzeker waardoor de voordelen niet duidelijk opwegen tegen de nadelen. Dit wordt bijgevolg een zwakke aanbeveling GRADE 2B.

Het gebruik van gonadotrofines door de huisarts wordt afgeraden en moet worden overgelaten aan een arts gespecialiseerd in vruchtbaarheidsproblemen (GRADE 1A)

→ Evidentie gebaseerd op studies van goede kwaliteit. Medicatie is zeker effectief maar de risico's zijn te groot om de toepassing in de huisartspraktijk te verantwoorden. De aanbeveling krijgt dus een GRADE 1A.

6.2 Implementatiefase

6.2.1 Peer review

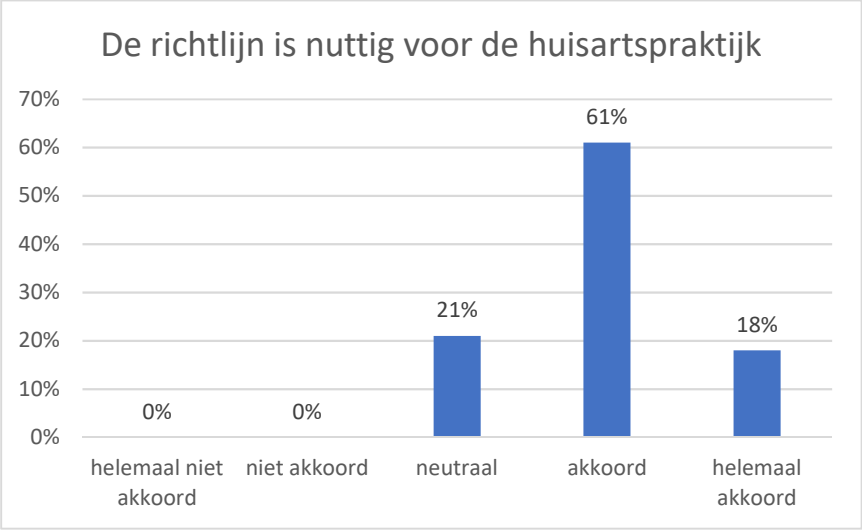
In totaal werden deze nieuwe aanbevelingen voorgelegd aan een groep van 28 huisartsen en huisartsen-in-opleiding a.d.h.v. 3 verschillende bijeenkomsten. De richtlijnen werden tevens voorgelegd aan een gynaecoloog.

6.2.1.1 Kennis van de huisartsen over het PCO-syndroom

Door middel van een kleine quiz werd gepolst naar de kennis van de deelnemers over het syndroom. De kennis bij de huisartsen is eerder ondermaats. De meesten (90%) weten wel dat PCOS gepaard gaat met een verhoogd risico op diabetes. Op vlak van diagnosestelling loopt het echter fout. De diagnostische criteria zijn niet goed gekend bij 50 % van de deelnemers. Velen schrokken ook van de hoge prevalentie en sloegen op deze vraag de bal mis (50% had de vraag over prevalentie fout). Slechts 5 artsen hadden weet van een verhoogd risico op miskraam bij PCOS. Deze ondervraging heeft het initieel vermoeden van de lage kennis bij de huisartsen versterkt. Desalniettemin was de hele groep erg gemotiveerd en geboeid door het onderwerp.

6.2.1.2 Het nut van de richtlijn over PCOS binnen de huisartspraktijk

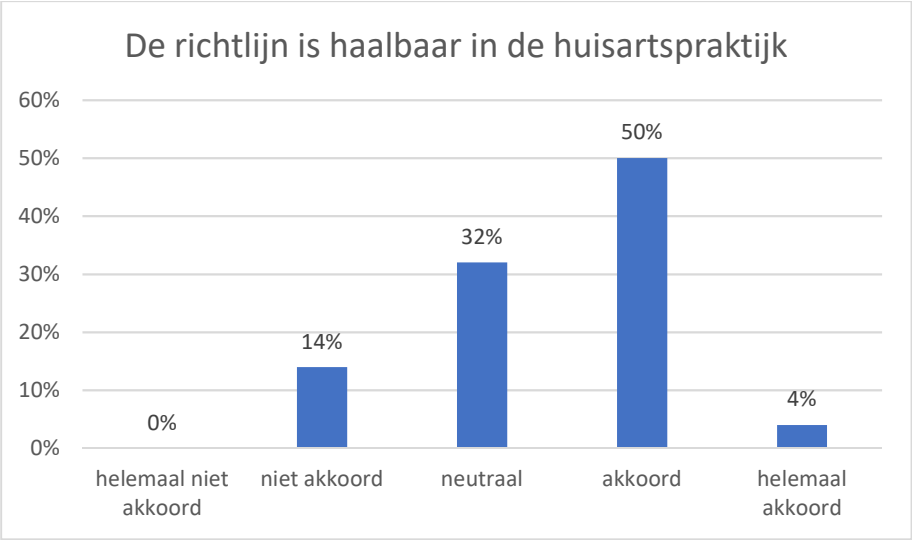
Het merendeel van de deelnemers (79%) vindt de nieuwe richtlijn nuttig voor de huisartspraktijk (staafdiagram 1). Zeker de diagnosestelling is voor de huisarts erg relevant. Er bestaat geen duidelijke richtlijn voor de eerste lijn waardoor de huisarts de aanpak liever overlaat aan de tweede lijn. De meesten geven aan dat een goede en duidelijke richtlijn over PCOS een noodzaak is en zijn zich ervan bewust dat het syndroom een goede omkadering verdient.



Staafdiagram 1 - Mening van de artsen over het nut in de huisartspraktijk verdeeld over een Likertschaal

6.2.1.3 Haalbaarheid van de richtlijn binnen de huisartspraktijk

De meningen over de haalbaarheid van de nieuwe aanbevelingen zijn verdeeld (staafdiagram 2). Een kleine meerderheid van de huisartsen (54%) vindt de richtlijn praktisch haalbaar. Enkelen (14%) vonden de richtlijn eerder niet praktisch in gebruik. De mogelijke barrières of faciliterende factoren die werden aangehaald worden hieronder verder besproken.



Staafdiagram 2 - Mening van artsen over de haalbaarheid van de richtlijn verdeeld over Likertschaal

6.2.1.4 Barrières om de richtlijnen toe te passen

Medicalisering

Er bestond bezorgdheid over een mogelijke medicalisering van patiënten met PCOS. Wanneer men de diagnose stelt impliceert dit immers een doorgedreven opvolging en eventuele medicamenteuze behandeling. Het opstarten van metformine op zo een jonge leeftijd houdt trouwens erg veel artsen tegen om dit te doen. Het lijkt voor de meesten nuttiger goede informatie te verschaffen over het syndroom en het verhoogd cardiovasculair risico waarbij de meeste aandacht gaat naar preventie en aanpassing van levensstijl d.m.v. motiverende gesprekken. Een geruststelling over de onregelmatige menstruaties, eerder dan dit te behandelen, lijkt voor velen de belangrijkste eerste stap. Bij expliciete vraag van de patiënte om de menstruaties regelmatiger te krijgen wordt nog steeds eerst geopteerd voor een combinatiepil.

Prijs van het laboratoriumonderzoek

Niet onbelangrijk is de kostprijs van het diagnostisch bloedonderzoek. Een vraag die meermaals naar boven kwam in de groepen. Het hormonaal bilan dat nodig is om andere aandoeningen uit te sluiten kost €35.85 waarvan €22.89 door de mutualiteit wordt vergoed. Hierdoor dient de patiënte nog €12.96 te betalen. De bepaling van het AMH bedraagt €37. Dit wordt niet terugbetaald door de mutualiteit en is bijgevolg voor rekening van de patiënt.

Vage formulering van richtlijnen

Wat systematisch naar voren kwam is het gebrek aan dosering van de medicatie in de aanbevelingen. Huisartsen willen immers een zeer duidelijke richtlijn die niet voor interpretatie vatbaar is. Een duidelijke posologie en duur van de behandeling zijn een must.

Daarnaast rees de vraag vanaf welke termijn er kan worden gesproken van een vruchtbaarheidsprobleem. Is de termijn van 12 maanden ook geldig voor vrouwen met PCOS of kan er vroeger worden gestart met een behandeling? Concrete gegevens zijn hierover niet terug te vinden in de literatuur.

Risico op ongewenste zwangerschap

Enkele artsen gaven de opmerking dat het risico op een ongewenste zwangerschap door het stopzetten van de pil en over te schakelen op metformine niet opweegt tegen de voordelen van metformine. Een verhoogd risico op DVT[21] bij vrouwen met PCOS wordt niet als een argument gezien om metformine te verkiezen boven de combinatiepil. Een (ongewenste) zwangerschap heeft immers ook een verhoogd risico op een DVT.

Risico's en bijwerkingen

Een grote bezorgdheid was het risico van het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap. Alle huisartsen weten immers dat een zwangerschap bij de contra-indicaties van metformine is opgenomen. Dit zorgt ervoor dat de overgrote meerderheid niet geneigd is om metformine voor te schrijven bij vruchtbaarheidsproblemen. Nieuwe informatie over geruststellende wetenschappelijke gegevens, gebracht door een HAIO[22], brengen hen niet van de wijs. Het is een soort van angstig fenomeen dat is gegroeid om de handen af te houden van (on)vruchtbaarheid. "*Dit is de taak van de gynaecoloog"*, zijn velen van mening. De oudste generatie artsen staat hier meer voor open en enkelen schreven zelfs in het begin van hun carrière Clomid voor met regelmatige follow-up d.m.v. echografie. Het voorschrijven van Clomid is een 'no go' voor de overgrote meerderheid. Dit is iets waar huisartsen onervaren mee zijn en waarbij het risico op ongewenste effecten te groot is. Enkele HAIO's waren wel enthousiast over metformine en vertrouwen eerder op de kracht van de literatuur.

Lage evidentie

De deelnemers geven aan dat ze de achterliggende wetenschappelijke evidentie van elk middel zeer belangrijk vinden en dat dit bepalend zal zijn of ze al dan niet een medicament voorschrijven. Hoewel de angst over mogelijke risico's van metformine hen eerder tegenhoudt. De opmerking kwam ook dat het effect van metformine op lange termijn bij vrouwen met PCOS niet is gekend. De evidentie die anno 2017 bestaat over metformine wijst op een mogelijks positief effect maar het aantal studies hierover blijft schaars. Voor een groot deel van de artsen is dit onvoldoende om metformine voor te schrijven, ook al wegen de voordelen op t.o.v. de nadelen.

Off-label gebruik

Enkele artsen maakten zich ook zorgen over het 'off-label' gebruik van de besproken medicatie. Dit is het geval wanneer een geneesmiddel voor een bepaalde aandoening wordt voorgeschreven buiten de indicatie waarvoor het is geregistreerd. De Orde der Artsen zegt het volgende over off-label voorschrijven: "*De Nationale Raad is van mening dat het off-label voorschrijven van een geneesmiddel verantwoord kan zijn indien het belang van de patiënt primeert, namelijk indien het betrokken geneesmiddel op dat ogenblik de beste behandeling is. Desalniettemin moet dit gebeuren op wetenschappelijk onderbouwde gronden en conform de wet betreffende de rechten van de patiënt. De patiënt of zijn vertegenwoordiger dient te worden geïnformeerd over het off-label voorschrijven, over de bijwerkingen, alsook over de voor- en nadelen van het geneesmiddel"* (59). Metformine zou bijgevolg off-label kunnen worden voorgeschreven indien de patiënt hierover goed wordt geïnformeerd.

[21] Diepe veneuze trombose
[22] Huisarts-in-opleiding

6.2.1.5 Tools om de toepassing van de aanbevelingen te vergemakkelijken

De richtlijn moet volgens de deelnemers duidelijker en gedetailleerder worden geformuleerd (bv. dosis, frequentie en duur). Er is tevens nood aan meer structuur in de richtlijn. Dit kan bijvoorbeeld d.m.v. een flowchart die tijdens een consultatie naar boven kan worden gehaald. De diagnosestelling gebeurt immers in stappen die eenvoudig in een schema kunnen worden ondergebracht. Een lijst van alarmsymptomen als hulpmiddel om aandoeningen uit te sluiten werd frequent aangebracht.

6.2.1.6 Visie van de gynaecoloog

De richtlijnen werden tevens voorgelegd aan Dr. A. Waterschoot, gynaecologe te Zottegem. Vanuit een specialistisch standpunt werden de aanbevelingen beoordeeld. De meerderheid van de aanbevelingen stemmen overeen met de visie van de gynaecologe. De termijn om de anticonceptiepil 3 maanden te staken alvorens een diagnose te stellen blijkt uit ervaring zeer lang. Meestal wordt een periode van 2 weken gehanteerd. Er wordt bevestigd dat de meest frequente aanleiding van diagnose inderdaad vruchtbaarheidsproblemen zijn en in enkele gevallen amenorroe. Metformine wordt in tweede lijn zelden toegepast omdat er effectievere middelen beschikbaar zijn. Het gebruik van aromatase-inhibitoren werd eerder afgeraden gezien het weinig gekend gebruik voor deze indicatie en potentiële risico's. Tenslotte werd het risico op endometriumcarcinoom aangehaald, waarbij er zoveel mogelijk wordt gepoogd het endometrium dun te houden a.d.h.v. orale progestagenen of een hormoonspiraaltje.

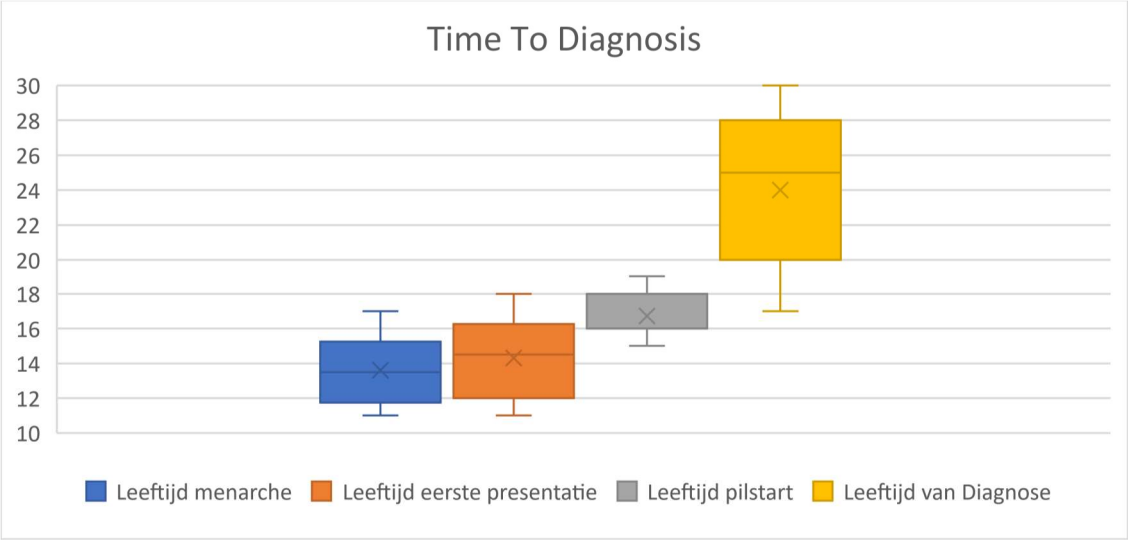
6.2.2 Dossieronderzoek

In totaal werden 11 patiënten uit de opleidingspraktijk geïncludeerd voor het retrospectief dossieronderzoek. D.w.z. dat bij 11 patiënten de diagnose PCOS in het dossier voorkomt. Het totaal aantal vrouwelijke patiënten in de praktijk bedraagt bij benadering 1500. Hieronder volgt een uiteenzetting van de opvallendste elementen m.b.t. tot de diagnose en behandeling van het PCO-syndroom.

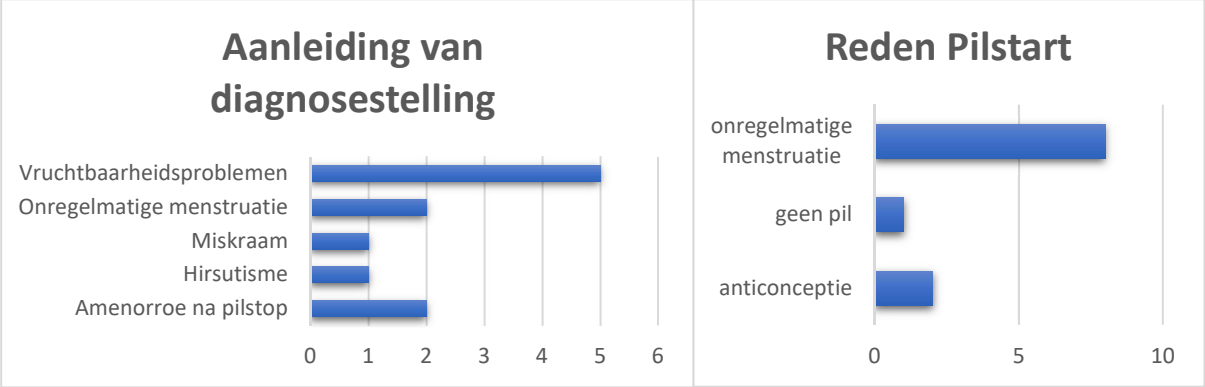
6.2.2.1 Diagnose

Voor wat betreft de toepassing van de diagnostische criteria voor PCOS loopt toch wel het een en ander fout. Veelal wordt de aanwezigheid van polycystische ovaria onterecht gebruikt om de diagnose van PCOS te bevestigen. Alle patiënten waarbij een diagnose van PCOS voorkomt in het dossier werden geïncludeerd in de studie. Bijgevolg is er één patiënte geïncludeerd in de studie die niet voldoet aan de Rotterdamcriteria en waarbij de diagnose PCOS wellicht onterecht werd gesteld a.d.h.v. een echografie. Dit is echter niet met zekerheid te stellen aangezien een hormonaal labo ontbreekt in het dossier.

De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose PCOS werd gesteld was 24 jaar (zie box plot 1). De leeftijd waarop de eerste klachten zich presenteerden (meestal onregelmatige menstruatie of tekenen van hyperandrogenisme) was gemiddeld 14 jaar. Er is dus een 'delay' van gemiddeld 10 jaar alvorens de diagnose wordt gesteld. Indien de diagnose op latere leeftijd wordt gesteld, is dit meestal n.a.v. een vruchtbaarheidsprobleem. In enkele gevallen werd de diagnose op vroegere leeftijd gesteld (jonger dan 20 jaar) n.a.v. onregelmatige menstruatie of hirsutisme. Wat tevens opvalt is dat de leeftijd van pilstart kort volgt op de leeftijd van eerste presentatie van de klachten. In deze studie werd de pil hoofdzakelijk gestart o.w.v. onregelmatige menstruatie (in 8 van de 11 patiënten) (zie staafdiagram 4).



Box plot 1 – Verdeling van leeftijden per tijdstip in de levensloop van PCOS



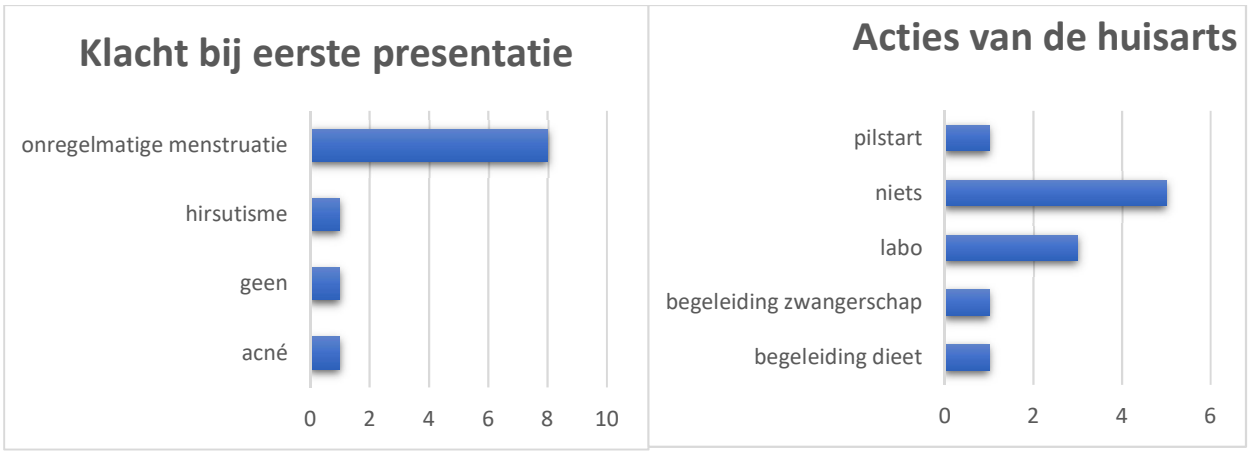
Staafdiagram 3 en 4 – Aantal patiënten met PCOS per aanleiding van diagnosestelling (links) en aantal patiënten met PCOS per reden van pilstart (rechts)

Een labo i.k.v. het PCO-syndroom werd meestal uitgevoerd op initiatief van een gynaecoloog of endocrinoloog. Bij drie gevallen heeft de huisarts een hormonaal labo geprikt omdat hij dacht aan het PCO-syndroom, echter niet alle testen werden aangevraagd. In de meeste gevallen werden enkel de geslachtshormonen zoals FSH, LH, oestradiol, progesteron en testosteron aangevraagd. Het 17-OH-progesteron en prolactine werden in mindere mate bepaald.

6.2.2.2 Aanpak

Onregelmatige menstruatie

Een onregelmatige menstruatie was de voornaamste klacht bij eerste presentatie van het syndroom (staafdiagram 5). Dit is een frequente aanmeldingsklacht bij de huisarts en is vaak het enige punt waarbij de huisarts, al dan niet onbewust, in contact komt met de aandoening. In deze studie heeft de huisarts slechts bij één patiënte de anticonceptiepil opgestart. In bijna de helft van de gevallen heeft de huisarts niets ondernomen omdat er geen expliciete vraag van de patiënte in het dossier vermeld stond. Bij drie patiënten is een labo geprikt omdat de huisarts dacht aan het PCO-syndroom en werd er geen pil gestart. Deze heeft steeds doorverwezen naar een gynaecoloog (zie staafdiagram 6).

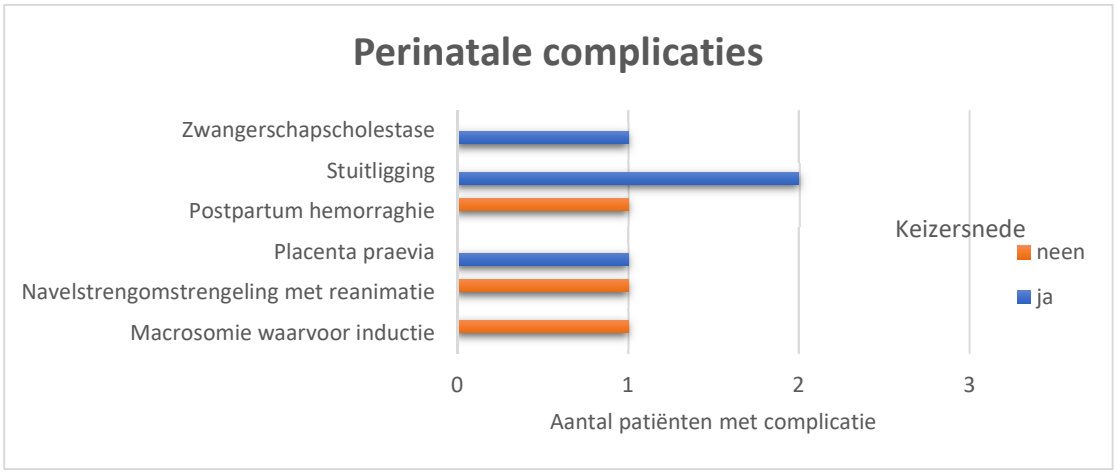


Staafdiagram 5 en 6 – Aantal patiënten met PCOS per klacht bij eerste presentatie (links) en aantal patiënten met PCOS per uitgevoerde actie van de huisarts in de aanpak van PCOS (rechts).

De gynaecologen schreven de pil voor i.k.v. onregelmatige menstruatie. Slechts bij één patiënte werd de anticonceptiepil door de endocrinoloog ontraden wegens het verhoogd trombo-emboligeen risico bij PCOS. Deze schreef metformine voor maar dan vnl. om het hirsutisme te behandelen. Deze patiënte had een extreem uitgesproken vorm van het PCO-syndroom met insulineresistentie. Dit was ook de reden waarom zij in opvolging is bij de endocrinoloog. Zij werd wel gevolgd voor haar gewicht door de huisarts, die met haar een dieet opstartte. In alle andere gevallen zijn er geen consultaties door de huisarts teruggevonden m.b.t. motivatie van een gezonde levensstijl.

<u>Vruchtbaarheidsproblemen</u>

Voor wat de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen betreft, werd iedereen opgevolgd door de gynaecoloog. Van de 11 patiënten kregen 7 patiënten één of meerdere kinderen, waarvan zij alle 7 geen spontane zwangerschap konden bekomen. In alle gevallen werd eerst clomifeen citraat aangewend om de ovulatie te induceren. Pas daarna volgde Menopur (gonadotrofine) en ovariële drilling. Eén patiënte had een ivf-procedure nodig om zwanger te geraken. Geen enkele keer werd metformine aangewend om de ovulatie te induceren. Zeer opvallend is dat bij elke vrouw met kinderen die in de studie zijn opgenomen, er complicaties zijn opgetreden tijdens minstens één zwangerschap. Het gaat om 7 vrouwen waarvan 4 minstens één keizersnede hebben gekregen. Dit doet vermoeden dat het syndroom tevens gepaard gaat met een verhoogd risico op perinatale complicaties (staafdiagram 7).



Staafdiagram 7 – Verdeling van het aantal perinatale complicaties

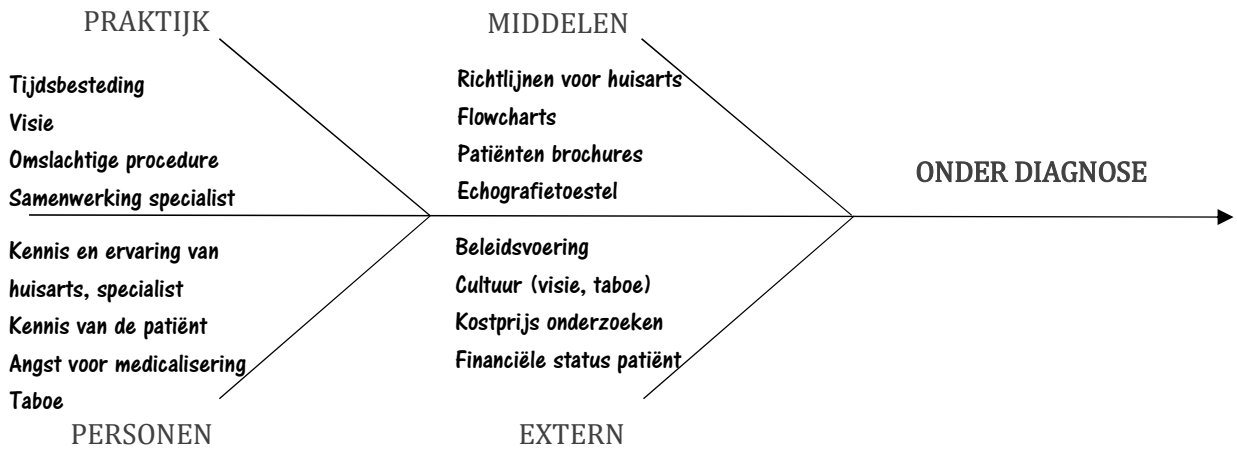
7 Discussie

7.1 Interpretatie van de bevindingen

7.1.1 Diagnose

7.1.1.1 Onder diagnose

Het syndroom wordt duidelijk te weinig gediagnosticeerd. Wetende dat de prevalentie van PCOS in de vrouwelijke reproductieve bevolking geschat wordt op 10%. Dit betekent dat bij een patiëntenpopulatie van 1500 vrouwen er 150 vrouwen PCOS zouden moeten hebben. Uit dit dossieronderzoek komt maar een schamel aantal van 11 patiënten waarbij de diagnose bij de meesten aan het licht is gekomen door een vruchtbaarheidsprobleem. D.w.z. dat in 93 % van de gevallen de diagnose niet wordt gesteld. Wat we hier in de praktijk zien, zijn wellicht de ernstigere gevallen van PCOS met vruchtbaarheidsproblemen, waarvan het *de moeite waard* is om in het dossier te komen. Dit is waarschijnlijk maar het topje van de ijsberg! A.d.h.v. een visgraatmodel (model 1) worden de verschillende factoren die hieraan ten grondslag liggen geëvalueerd. Het model wordt hieronder verder besproken.



Model 1 – Visgraatanalyse ter evaluatie van de onder diagnostiek van PCOS

Personen

Een eerste belangrijke oorzaak is de beperkte kennis van de huisarts over het PCO-syndroom. Uit de peer review komt dit heel duidelijk naar voor maar ook uit het retrospectief dossieronderzoek komen signalen dat de kennis van de huisarts over PCOS onvoldoende is. Zowel op vlak van diagnosestelling als van verdere behandeling. Educatie van zowel patiënt als huisarts kan een eerste stap zijn tot verandering. Denk maar aan een les tijdens de opleiding tot huisartsgeneeskunde.

Ook de vrees voor medicalisering is groot bij de artsen. Hierbij is het belangrijk te weten dat PCOS een syndroom is en niet zozeer een ziekte. Het hebben van PCOS is een risicofactor voor metabole aandoeningen, hart- en vaatziekten, vruchtbaarheidsproblemen en maligniteiten. In die context is het extreem belangrijk dat de diagnose tijdig wordt gesteld waardoor preventieve maatregelen kunnen worden genomen.

De vrees bij de arts om de patiënt nodeloos ongerust te maken gecombineerd met een taboe rond het onderwerp maakt dat de moed om het diagnostisch proces te doorlopen ontbreekt. Moeten vermelden dat een patiënte moeilijker zwanger zal geraken en een verhoogd risico loopt op allerlei vervelende aandoeningen, is voor de huisarts misschien een brug te ver. Anders bekeken kan een duidelijke diagnose en behandelplan licht werpen op de verschillende kwalen bij de patiënte. Indien een eventuele kinderwens moeilijk vervuld geraakt, zal zij het probleem beter kunnen begrijpen en minder gefrustreerd geraken. Dit komt de ovulatie alleen maar ten goede.

Externe factoren

Een beleid in België over de aanpak van het PCO-syndroom bestaat niet. De Australische overheid neemt dit wel op in zijn beleid en dit wordt gepromoot door de Jean Hailes Foundation (5). Dit is een organisatie die zich bekommert om de fysieke en psychische gezondheid van de vrouwelijke populatie. Het doel is om de vrouwen bij te staan in elke fase van hun leven door patiënten en zorgverleners medische kennis bij te brengen. In België is PCOS volstrekt ongekend als risicofactor. Daarentegen weet iedereen dan een te hoge cholesterol geen goede zaak is voor de gezondheid en dat je van roken longkanker krijgt. Er lopen voldoende sensibiliseringscampagnes om dit in de oren te knopen van de burgers. Voor sensibiliseringscampagnes over het PCO-syndroom is het nog wat te vroeg en dit zou alleen maar paniek zaaien. Het is wel een feit dat het meer onder de aandacht mag worden gebracht. Daarmee moet ook nog eens rekening worden gehouden met de gevoeligheid van het onderwerp. Op dat vlak is de gemiddelde Belg eerder '*preuts*' als het gaat over vruchtbaarheidsproblemen, overbeharing (lees het hebben van een snor of baard als vrouw) of menstruaties. Dit vormt een eerder culturele barrière om erover te praten.

Praktijk en middelen

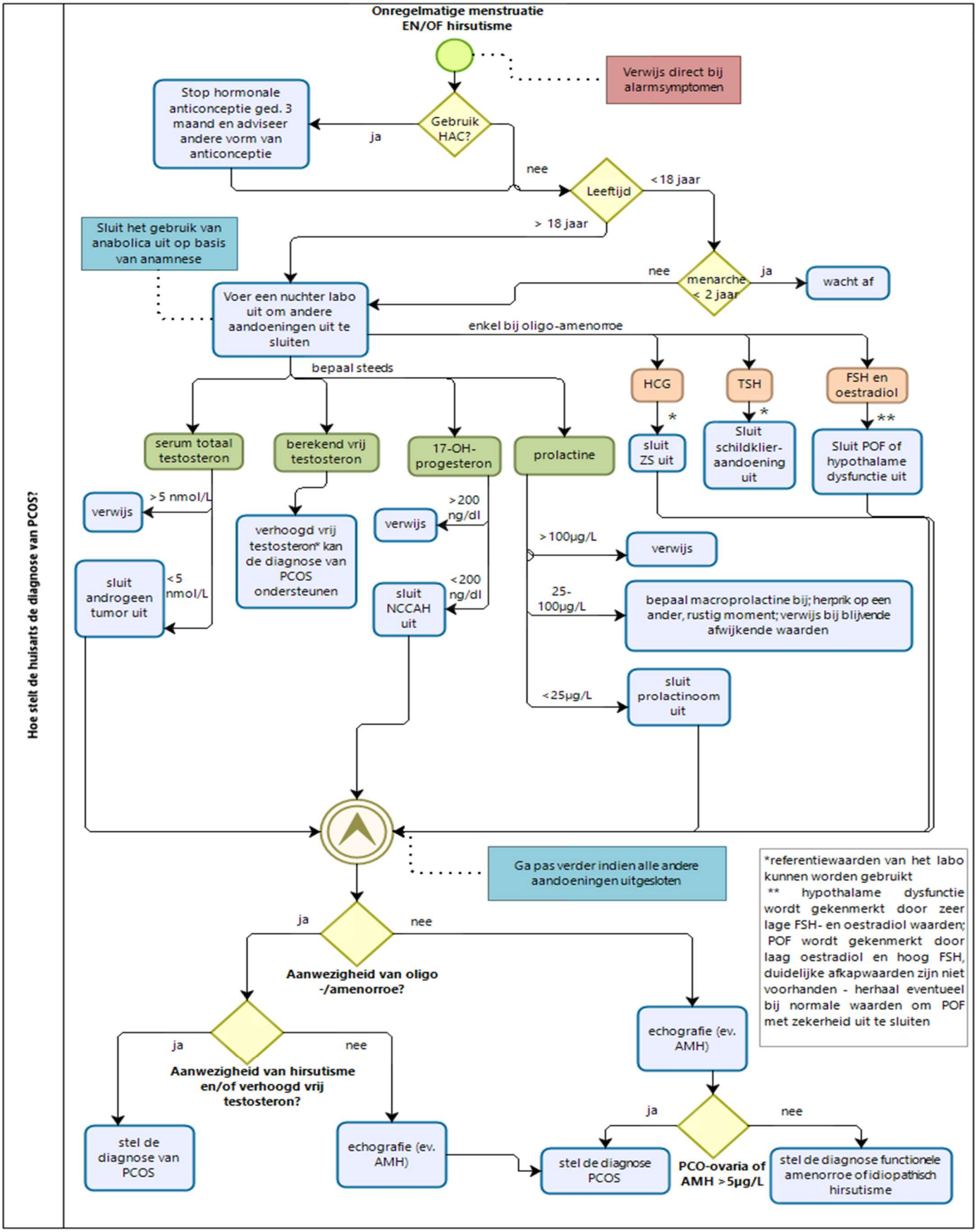
Daarnaast kan de praktische kant van de diagnostiek een barrière vormen om ze te stellen. Zo is een PCOS-consult niet op een kwartier geklonken. Een grondige anamnese, onderzoek en bespreking vergt immers tijd. De procedure lijkt voor sommige artsen ook wat omslachtig doordat er eerst een labo moet worden geprikt en eventueel een echografie moet gebeuren. Veel werk dus voor de klacht waarmee de patiënte komt.

Een gemeenschappelijke visie in de huisartspraktijk over het syndroom kan het beleid een duwtje in de rug geven. Zo kunnen de verschillende taken over de artsen worden verdeeld of kan er een beleid binnen de praktijk worden uitgestippeld, bijvoorbeeld over de aanpak van alle patiënten met onregelmatige menstruatie of over het voorschrijven van de pil. Begeleidende folders en brochures in de wachtzaal of op de website van de praktijk kunnen hierbij helpend zijn.

Het ontbreekt de artsen ook aan handige middelen om met het syndroom overweg te kunnen zoals duidelijke richtlijnen, flowcharts, brochures enzovoort. Indien deze op een efficiënte en aantrekkelijke manier beschikbaar zouden zijn, zal het aandeel geïnteresseerde artsen vanzelf toenemen.

Om de implementatie van de diagnosestelling door de huisarts te vergemakkelijken werd onderstaande flowchart gemaakt.

7.1.2 Flowchart diagnosestelling PCOS

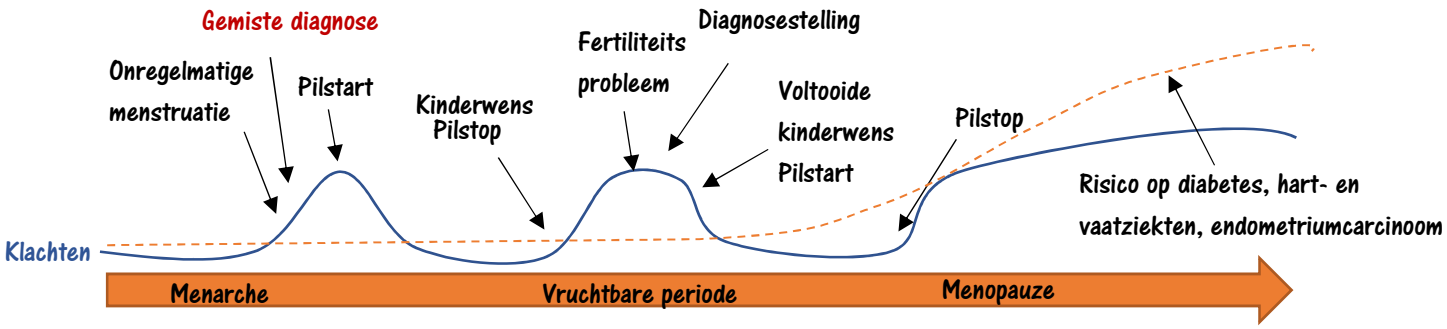


HAC = Hormonale Anticonceptie NCCAH= Non Classical Congenital Adrenal Hyperplasia AMH= Anti Mulleriaan Hormoon POF = Prematuur ovarieel falen

7.1.3 Laattijdige diagnose

De diagnose van PCOS wordt eigenlijk 10 jaar te laat gesteld. Namelijk als de vrouw komt consulteren omdat ze niet zwanger geraakt. In alle gevallen kon de diagnose vroeger aan het licht zijn gekomen. Dit valt grotendeels te verklaren door het wereldwijde gebruik van de anticonceptiepil. Het syndroom verschuilt zich zo jarenlang achter een kunstmatige hormonale cyclus en komt tevoorschijn bij een kinderwens. De voornaamste reden waarom de patiënten met PCOS in de tijd gestart zijn met de pil is niet per se anticonceptie maar wel een onregelmatige menstruatie. Dit tijdstip valt een aantal jaren vroeger dan de eigenlijke wens voor anticonceptie en is eigenlijk cruciaal om de diagnose te onderscheppen. De leeftijd van diagnosestelling is echter bijna altijd naar aanleiding van een vruchtbaarheidsprobleem. Het is vreemd dat de aanwezigheid van een vruchtbaarheidsprobleem wel wordt beschouwd als een probleem en onregelmatige menstruatie niet, hoewel ze nochtans voortspruiten uit een en dezelfde aandoening. Dit kan ook verklaren waarom er pas grondig onderzoek wordt verricht d.m.v. een labo en echografie wanneer een vrouw niet zwanger geraakt. Een vrouw die langskomt op consultatie omdat ze onregelmatige maandstonden heeft, komt meestal buiten met enkel een pilvoorschrift. Het zou een reflex van de huisarts moeten zijn om bij onregelmatige menstruatie eerst een grondige anamnese en laboratoriumonderzoek te doen alvorens een pil te starten. De prevalentie van PCOS bij onregelmatige menstruaties wordt immers geschat op 50%!

Niet alleen de periode voor de kinderwens verdient meer aandacht maar ook de levensfase na het bekomen van een kroost verdient een goede begeleiding. Het risico op diabetes, hart- en vaatziekten, trombo-embolische processen en endometriumcarcinoom is verhoogd op latere leeftijd. De patiënte moet eigenlijk gedurende haar hele levensloop goed worden begeleid betreffende motivatie van een gezonde levensstijl en vroegtijdig opsporen van aandoeningen. Wie is er nu beter geplaatst dan de huisarts om deze taak van spilfiguur op zich te nemen. Hieronder volgt een kort tijdschema om de levensloop van een vrouw met PCOS en de geassocieerde risico's beter te kunnen voorstellen (fig. 2).



Figuur 2 – Levensloop van een vrouw met PCOS

7.1.4 Behandeling

7.1.4.1 Onregelmatige menstruatie

7.1.4.1.1 Risico op trombo-embolie bij pilgebruik

Voor wat betreft de behandeling van een onregelmatige menstruatie bij PCOS, is de anticonceptiepil bij vele artsen de eerste keus boven metformine. Nochtans is het trombo-emboligeen risico hier niet te onderschatten. Belangrijk om te weten is dat het PCO-syndroom op zich vermoedelijk ook een verhoogd risico heeft op een diepe veneuze trombose. De literatuur is hierover inconsistent en het is

niet duidelijk wat het aandeel is van bijkomende risicofactoren zoals obesitas in het trombo-emboligeen proces. De combinatie met een anticonceptiepil lijkt bijna even gevaarlijk als roken en pilgebruik (60). Voor de aanpak van onregelmatige menstruatie lijkt metformine een beter alternatief. Het nadeel is dan natuurlijk dat metformine geen anticonceptieve werking heeft, integendeel. Dit houdt artsen tegen om het voor te schrijven want bij een zwangerschap is dit risico ook verhoogd. Dit klopt inderdaad maar de termijn van blootstelling aan dit risico is beduidend korter. Het voorschrijven van de pil moet bijgevolg goed in overweging worden genomen bij een patiënte met PCOS en zeker indien er bijkomende risicofactoren aanwezig zijn zoals obesitas en tabaksgebruik.

7.1.4.1.2 Een onregelmatige cyclus is per definitie abnormaal

Een onregelmatige menstruatie wordt door de arts niet altijd gezien als een probleem. Voor de patiënte is dit echter zeer vervelend gezien de onvoorspelbaarheid van de menstruatie. Langs de andere kant zorgt dit ook voor een ongerustheid bij de patiënte omdat dit niet 'natuurlijk' aanvoelt. Een onregelmatige cyclus is inderdaad een signaal van een onderliggend probleem en mag niet zomaar worden genegeerd. Het argument van de groep artsen dat geruststelling in deze context belangrijk is, eerder dan een medicijn op te starten, houdt bijgevolg geen steek. Een irreguliere cyclus verdient meer aandacht en betrokkenheid van de arts en vereist verder onderzoek.

7.1.4.2 Vruchtbaarheidsproblemen

Het voorschrijven van metformine om de menstruatie regelmatiger te krijgen of een ovulatie te induceren is bij veel artsen nog onwennig. Zelfs de gynaecologen doen het niet. Theoretisch gezien werkt het medicament in op één van de stappen in het pathofysiologisch proces van PCOS nl. de insulineresistentie. Dit is ook medeverantwoordelijk voor de metabole gevolgen van het syndroom. Het lijkt bijgevolg wel een 'wonderpil' die het ontregelde hormonale systeem terug wat op orde zet. De literatuur leert ons bovendien dat het wellicht wel een effect heeft op de onregelmatige ovulaties en bijgevolg de kans op zwangerschap en zelfs een levend geboren kind verhoogt. De studies die hierover bestaan zijn van goede kwaliteit maar eerder gering. Laat staan dat ze bestaan in eerste lijn. Dit valt ook een deel te verklaren omdat dit zelden wordt voorgeschreven door de gynaecologen voor deze indicatie. In de specialistische setting zijn de koppels reeds een jaar of langer aan het proberen om zwanger te worden en vaak ten einde raad. Dan moet het snel gaan en is er geen tijd om nog te wachten op het (trager?) effect van metformine. Hormonale ovulatie-inducerende medicatie zoals Clomid of Menopur werken dan natuurlijk heel goed. Soms te goed, gezien het verhoogd risico op een tweelingzwangerschap. Gegevens over de risico's van het gebruik van metformine voor een zwangerschap zijn geruststellend en de bijwerkingen zijn gering. Als kers op de taart is het pilletje ook gratis. Waarom er zoveel weerstand wordt geboden voor een bijna pasklare oplossing valt moeilijk te begrijpen. Zeker in de eerste lijn kan het een brug zijn om de stap naar invasieve hormonale behandelingen even uit te stellen. Studies tonen trouwens ook aan dat de combinatie van metformine en clomifeen citraat synergistisch en dus beter werkzaam is. Dit zou dus willen zeggen dat een 'voorbehandeling' met metformine in de eerste lijn de kansen op een succesvolle ovulatie-inductie vergroot.

Hieruit spruit een tweede belangrijke vraag nl. wanneer er bij een vrouw met PCOS kan worden gesproken van vruchtbaarheidsproblemen en wanneer het tijd zou zijn om met metformine te starten. Theoretisch gezien worden fertiliteitsstoornissen bij een *gezond* koppel gedefinieerd als er na 1 jaar geen zwangerschap kan worden bekomen. Bij PCOS is het vruchtbaarheidsprobleem rechtstreeks het gevolg van een onregelmatige cyclus en dus onregelmatige ovulaties. Door het verminderd aantal ovulaties per jaar is de kans op een zwangerschap automatisch kleiner. De idee

om een jaar af te wachten alvorens in te grijpen, lijkt in deze context eerder tijdsverlies. Een grenswaarde om te bepalen wanneer er kan worden gestart met vruchtbaarheidsbehandeling is niet beschikbaar. Een idee zou kunnen zijn om indien na 3 maanden geen spontane zwangerschap wordt bekomen reeds metformine te starten om de cyclus regelmatiger te krijgen. De meeste studies beschrijven de resultaten na 3 maanden gebruik van metformine aan een dosis van 2 keer 500 mg per dag. Bij obese vrouwen is dit best 3 keer 500 mg per dag. Na het bekomen van een zwangerschap wordt metformine best doorgegeven tot 12 weken na conceptie om het risico op een miskraam te verkleinen. Rekening houdende met de mogelijke gastro-intestinale bijwerkingen kan de dosis in het begin geleidelijk aan worden opgedreven.

7.2 Aanpassingen van de richtlijnen op basis van implementatie

Vrij veel weerstand werd geboden tijdens de bijeenkomsten omtrent het gebruik van aromatase-inhibitoren en clomifeen citraat door de huisarts in de behandeling van vruchtbaarheidsstoornissen. Bijgevolg wordt besloten om deze 2 aanbeveling aan te passen:

> **Wij raden het gebruik van clomifeen citraat en aromatase-inhibitoren in de behandeling van vruchtbaarheidsstoornissen door de huisarts af. (GRADE 1B)**

Naar aanleiding van de opmerking m.b.t. het voorschrijven van metformine i.v.m. het ontbreken van een dosering wordt deze aanbeveling aangepast:

> **Wij suggereren om bij vrouwen met PCOS die na 3 maanden nog geen spontane zwangerschap konden bekomen als eerste keuze een behandeling met metformine te starten. Start met 500 mg per dag in één gift en drijf geleidelijk aan op naar 1000 mg per dag in 2 giften bij BMI < 30 en 1500 mg per dag in 3 giften bij BMI>30. Behandel minstens 3 maanden alvorens door te verwijzen. (GRADE 1B)**

Naar aanleiding van de opmerking m.b.t. tot vermelding van duidelijke alarmsignalen wordt onderstaand kader toegevoegd. Bijgevolg vormen onderstaande bevindingen een indicatie tot verwijzing:

<u>Alarmsignalen</u>
☝Primaire amenorroe
☝Voorgeschiedenis van uteriene ingreep, obstetrische bloeding
☝HAIRAN-syndroom (acanthosis nigrans (donkere verkleuring van de huid in de lichaamsplooien))
☝Cushing syndroom (abdominale obesitas, hypertensie, paarse striae, buffelnek, 'moon face', blauwe plekken)
☝Acromegalie (vergroven van gelaatstrekken, vergroten handen en voeten, hoofdpijn, macroglossie, olifantshuid)
☝Androgeen-secreterende tumoren (snel ontstane virilisatie, zware stem, clitoromegalie)
☝Tumoren van hypothalamus of hypofyse (hoofdpijn visusstoornissen, neurologische uitval, verandering in persoonlijkheid)

7.3 Tekortkomingen van het onderzoek

7.3.1 Evaluatie van cardiovasculair risico

Het PCO-syndroom is niet louter een gynaecologisch probleem. Vrouwen met PCOS hebben vermoedelijk een verhoogd cardiovasculair risico door de associatie met insulineresistentie, dyslipidemie, leversteatose, obesitas en het obstructieve slaapapneu syndroom. Door de insulineresistentie bij PCOS is de kans op diabetes bovendien sterk verhoogd. Eén vrouw op 5 met PCOS ontwikkelt diabetes voor de leeftijd van 40 jaar. Eens de diagnose van PCOS is gesteld, is het bijgevolg aangewezen dit cardiovasculair risico verder te evalueren en eventuele bijkomende risicofactoren gericht te behandelen. Het lijkt vanzelfsprekend dat een vrouw met PCOS een intensievere opvolging vereist door bijvoorbeeld regelmatige bloedafnames. Een duidelijke richtlijn m.b.t. het vroegtijdig opsporen van deze risicofactoren voor de huisarts is noodzakelijk. Tevens rijst de vraag over het nut van metformine en statines in de preventie van dit cardiovasculaire risico. Zou het bijvoorbeeld aangewezen kunnen zijn om hier vroegtijdig mee te starten en zo het risico op complicaties te reduceren?

7.3.2 Evaluatie risico op endometriumcarcinoom

Een associatie tussen het PCO-syndroom en endometriumcarcinoom werd voor het eerst gemaakt in 1949. Uit recente studies blijkt dat het risico op endometriumcarcinoom bij PCOS drie keer hoger is dan bij de normale vrouwelijke bevolking (20). Dit kan hoofdzakelijk worden verklaard doordat een chronische anovulatie resulteert in chronisch verhoogde oestrogeenspiegels d.m.v. een feedbackmechanisme. Dit zorgt op zijn beurt voor een hyperplasie van het endometrium wat kan ontaarden in een maligniteit. Daarenboven zouden de geassocieerde aandoeningen zoals obesitas, diabetes en infertiliteit dit risico versterken. In deze scriptie is niet onderzocht welke maatregelen er kunnen worden genomen in de preventie van endometriumcarcinoom bij PCOS. Een goede klinische vraag zou kunnen zijn wat het effect is van het hormoonspiraaltje op het voorkomen van endometriumhyperplasie bij PCOS. Het is tevens niet geheel duidelijk of screening naar endometriumhyperplasie d.m.v. vaginale echografie zinvol is in de eerste lijn. A.d.h.v. grote observationele studies over vrouwen met PCOS zou dit in de toekomst kunnen worden onderzocht. Door de langdurig verhoogde oestrogeenspiegels bij PCOS wordt er vermoed dat ook het risico op borstcarcinoom en ovariumcarcinoom is verhoogd. Tot op heden bestaat hier in de literatuur geen evidentie over.

7.3.3 Evaluatie en vroegtijdig opsporen van zwangerschapscomplicaties

Het retrospectief dossieronderzoek in deze scriptie doet vermoeden dat PCOS gepaard gaat met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties. Uiteraard is een steekproef van 7 patiënten onvoldoende om conclusies te trekken en dit kan bijgevolg louter toeval zijn. Er bestaan wel enkele recente studies die concluderen dat PCOS gepaard gaat met een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap zoals miskraam, pre-eclampsie, gestationele diabetes, complicaties tijdens de bevalling en neonatale complicaties zoals prematuriteit (61) (62). Ook voor de huisarts die geïnteresseerd is in zwangerschapsbegeleiding kan verder onderzoek naar vroegtijdige detectie en opvolging nuttig zijn.

7.3.4 Voorkeuren van de patiënt

Een redelijk groot hiaat in dit onderzoek is dat de patiënten met PCOS zelf niet betrokken zijn geweest. Het onderzoek is louter gebeurd op basis van dossiergegevens. Nochtans zijn de waarden en voorkeuren van de patiënt belangrijk in het opstellen van een aanbeveling. Dit kan een aanzet zijn tot een volgend onderzoek naar waarden, voorkeuren en ongerustheden van patiënten met PCOS d.m.v. interviews en vragenlijsten.

7.3.5 Verder onderzoek

Alvorens we voorgaande voorstellen tot onderzoek kunnen implementeren a.d.h.v. grote observationele studies, is een correcte diagnosestelling van PCOS van primordiaal belang om een representatieve studiepopulatie te bekomen. Daarna kunnen studies over het effect van metformine in de eerste lijn worden geïmplementeerd. Hopelijk kan deze scriptie daar een eerste aanzet voor zijn. Niet onbelangrijk is dat er studies gebeuren in de eerste lijn zodat we ook het stuk van de ijsberg dat zich onder het water verschuilt mee kunnen onderzoeken.

7.3.6 Aanbevelingen hirsutisme en amenorroe

Duodecim heeft tevens aanbevelingen voor hirsutisme en amenorroe. De twee voornaamste symptomen bij PCOS. Het spreekt voor zich dat deze richtlijnen heel wat raakvlakken vertonen met de aanbevelingen uit deze scriptie. Zo is de behandeling van hirsutisme bij PCOS niet opgenomen in de aanbevelingen. Ook de NHG heeft een standaard over amenorroe. Een herziening van bovengenoemde Duodecim richtlijnen is aangewezen, waarbij de aanbevelingen een continuüm vormen met de richtlijn over PCOS.

8 Conclusie

Het polycystisch ovariumsyndroom is niet louter een gynaecologisch probleem maar heeft invloed op bijna alle orgaansystemen in het lichaam. Vandaag wordt het syndroom nog te weinig onder de aandacht gebracht waardoor het onvoldoende gekend is bij de zorgverleners en patiënten. Het verdient een nauwgezette opvolging door de huisarts waarbij preventie van geassocieerde aandoeningen centraal moet staan. De impact van PCOS op de gezondheid van de vrouwelijke bevolking is wellicht groter dan we denken. Het bewustzijn van de impact van de aandoening bij huisartsen en specialisten moet nog groeien. De correcte diagnosestelling door de huisarts kan heel wat verandering te weeg brengen op dit vlak. Een bewustwording van het feit dat een onregelmatige menstruatie verder onderzoek vereist, is al een eerste stap. De mogelijkheid om metformine te gebruiken in het herstel van de onregelmatige cyclus en vruchtbaarheidsproblemen opent deuren voor verder onderzoek in eerste lijn. Hopelijk kan deze nieuwe richtlijn gericht aan alle huisartsen een aanzet zijn tot verandering.

9 Bibliografie

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. 1935; 29: p. 181.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. Polycystisc ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 108. Obstet Gynecol. 2009 Oct; 114(4): p. 936-49.
3. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Final Report. ; 2012.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004 Jan; 19(1): p. 41-7.
5. The Jean Hailes Foundation for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. In ; 2011; Melbourne.
6. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016 Dec; 31(12): p. 2841-2855.
7. Yildiz B, Knochenhauer E, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan; 93(1): p. 162-8.
8. Escobar-Morreale H, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov; 85(11): p. 4182.
9. Conn J, Jacobs H, Conway G. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol. 2000 Jan; 52(1): p. 81.
10. Rosenfield R. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):787. 2007 Mar; 92(3): p. 787.
11. Kahsar-Miller M, Nixon C, Boots L, Go RC R, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001;75(1):53. 2001 Jan; 75(1): p. 53.
12. Goodarzi M, Quiñones M, Azziz R, Rotter J, Hsueh W, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. Fertil Steril. 2005 Sep: p. 766.
13. Boyle J, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. Med J Aust. 2012 Jan; 196(1): p. 62.
14. Joffe H, Taylor A, Hall J. Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul: p. 2946.
15. Vink J, Sadrzadeh S S, Lambalk C, Boomsma D. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun; 91(6): p. 2100-4.
16. Rosenfield R, Ehrmann D. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev. 2016 Oct; 37(5): p. 467-520.
17. Morin-Papunen L. Polycystisch ovariumsyndroom (PCOS) - Duodecim Medical Publications. [Online].; 2014 [cited 2017.
18. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. SOGC Clinical Practice Guideline. Canada:; May 2010.
19. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Pract. 2005 Mar-Apr; 11(2): p. 126-34.
20. The Endocrine Society (USA). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec; 2013(98): p. 4565-92.
21. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. ; mei 2009.
22. Moran L, Hutchison S, Norman R, Teede H. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul; 6(7).
23. Morley L, Tang T, Yasmin E, Norman R, Balen A. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov.

24. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan.
25. Raval A, Hunter T, Stuckey B, Hart R. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct; 5(10).
26. Weiss N, Nahuis M, Bayram N, Mol B, Van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep; 9(9).
27. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec; 15(12).
28. Franik S, Kremer J, Nelen W, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb; 24(2).
29. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr; 336(7650).
30. Rosenfield R. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep; 98(9).
31. van Zuuren E, Pijl H. Hirsutism. Ned Tijdschr Geneeskd. 2007 Oct; 151(42).
32. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961 Nov; 25.
33. Ozdemir S, Ozdemir M, Görkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(2).
34. Hacivelioglu S, Gungor A, Gencer M, Uysal A, Hizli D, Koc E, et al. Acne severity and the Global Acne Grading System in polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2013 Oct; 123(1).
35. Karakas S. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. Clin Chim Acta. 2017 Aug; 471.
36. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Nov;37:5-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.009. Epub 2016 Mar 31. 2016 Nov; 37: p. 5-11.
37. Singh A, Singh R. Can anti-Mullerian hormone replace ultrasonographic evaluation in polycystic ovary syndrome? A review of current progress. Indian J Endocrinol Metab. 2015 Nov; 19(6).
38. Tjoen G. Cursus endocrinologie en stofwisselingsziekten Gent; 2012.
39. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol. 2006 Aug; 65(2).
40. Salazar-López-Ortiz C, Hernández-Bueno J, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar H, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. Ginecol Obstet Mex. 2014 Feb; 82(2).
41. The Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb; 96(2).
42. Dhont M, Braems G, De Sutter P, De Sutter P, D'Hooghe T, Gerris J, et al. Handboek Gynaecologie. 2nd ed. Marc D, editor. Leuven: Acco; 2012.
43. Reindollar R, Novak M M, Tho S, McDonough P. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol. 1986 Sep;155(3):531-43. 1986 Sep; 155(3).
44. NVOG. Landelijke netwerk richtlijn Subfertiliteit. [Online].; 2011. Available from: http://www.nvog-documenten.nl/uploaded/docs/Landelijke%20netwerkrichtlijn%20Subfertiliteit%20def.pdf.
45. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre F, López P. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Fertil Steril. 2010 Oct; 94(5).
46. Derksen J, Nagesser S, Meinders A, Haak H. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. N Engl J Med. 1994 Oct; 331(15).
47. Dopinglijn - NADO Vlaanderen. Wie controleert erin Vlaanderen? [Online]. [cited 2017. Available from: https://www.dopinglijn.be/dopingcontrole-wat-wie-hoe/dopingcontrole-wie-wanneer-waarom/wie-controleert-er-in-vlaanderen/.
48. Azziz R, Hincapie L, Knochenhauer E, Dewailly D. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertil Steril. 1999 Nov; 27(5).

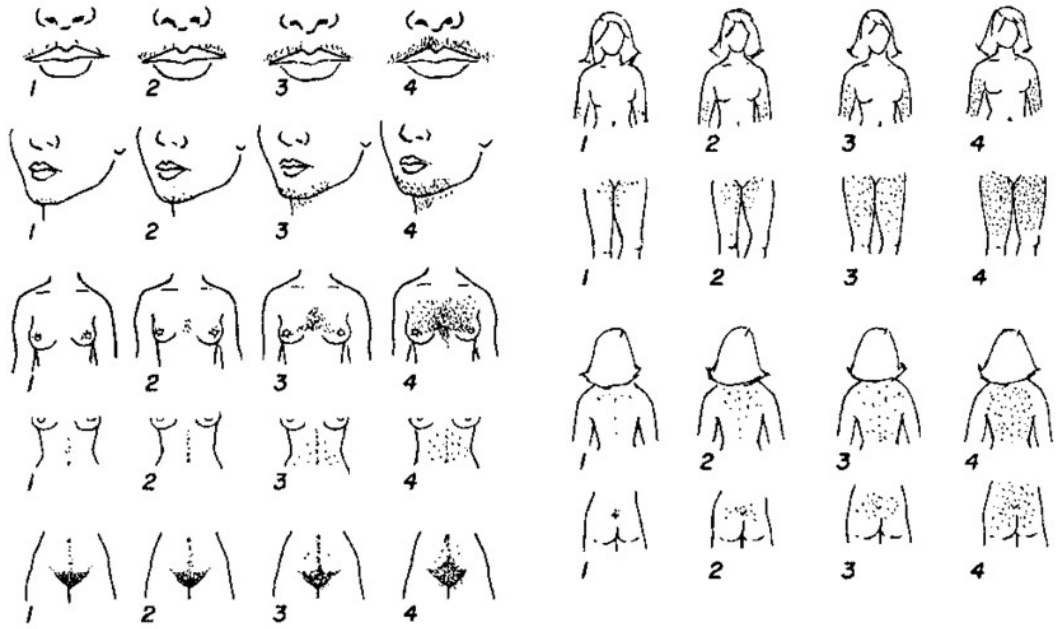
49. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Schmoll A, Godehardt E. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives. Gynecol Endocrinol. 2002 Aug; 16(4).
50. Marzouk T, Sayed Ahmed W. Effect of Dietary Weight Loss on Menstrual Regularity in Obese Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015 Dec; 28(6).
51. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R, Duleba A. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov; 96(11).
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril. 2017 Sep; 108(3).
53. Couneson B, Laekeman G, Van Damme J, Van Herzele P. Cybele. [Online].; 2014 [cited 2018 04. Available from: https://www.cybele.be/CybeleN/index.htm#t=zw_hormoon%2Fhorm-80.htm.
54. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie M. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov; 5(11).
55. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun; 13(6).
56. Roque M, Tostes A, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2015 Oct; 31(12).
57. Klement A, Casper R. The use of aromatase inhibitors for ovulation induction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015 Jun; 27(3).
58. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI vzw). Anit-tumorale middelen. [Online].; 2015 [cited 2018. Available from: http://www.bcfi.be/nl/chapters/14?frag=4747.
59. Nationale Raad Orde Der Artsen. Het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. [Online].; 2010 [cited 2018. Available from: https://www.ordomedic.be/nl/adviezen/advies/het-off-label-voorschrijven-van-geneesmiddelen.
60. Bird S, Hartzema A, Brophy J, Etminan M. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. CMAJ. 2013 Feb; 185(2).
61. Palomba S, de Wilde M, Falbo A, Koster M. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2015 Sep; 21(5).
62. Qin J, Pang L, Li M, Fan X, Huang R, Chen H. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013 Jun; 25(11).
63. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives--findings in a large cohort study. Br J Cancer. 1995 Jun; 71(6): p. 1340-2.

10 Appendix

10.1 Systematische zoektocht per klinische vraag

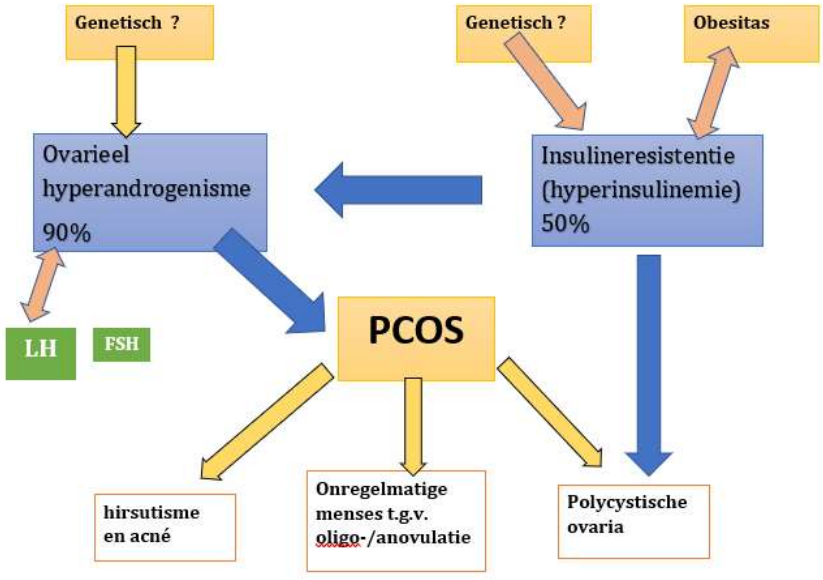
	PICO	MESH TERMEN
KLINSCHE VRAAG 1: HOE WORDT DE DIAGNOSE VAN PCOS GESTELD IN DE HUISARTSPRAKTIJK?		
	P: vrouwen met PCOS I: diagnostische tests C: andere test O: hyperandrogenisme	(("Hyperandrogenism"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh] (laatste 5 jaar, reviews)
KLINISCHE VRAAG 2: WAT IS DE BEHANDELING VAN ONREGELMATIGE MENSTRUATIE BIJ VROUWEN IN DE REPRODUCTIEVE LEEFTIJD MET PCOS?		
OAC	P: vrouwen met PCOS in vruchtbare leeftijd I: OAC C: placebo/ andere behandeling O: regelmatiger maken van menstruatie	Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Menstruation Disturbances"[Mesh])) AND ("Contraceptive Agents"[Mesh] OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh]), max. 10 jaar oud (Cochrane 2007)
GEWICHTSREDUCTIE	P: vrouwen met PCOS in vruchtbare leeftijd I: gewichtsreductie C: placebo/ andere behandeling O: regelmatiger maken van menstruatie	Polycystic Ovary Syndrome[Mesh]) AND "Menstruation Disturbances"[Mesh]) AND "Weight Loss"[Mesh] max. 6 jaar oud.
METFORMINE	P: vrouwen met PCOS in vruchtbare leeftijd I: metformine C: placebo/ andere behandeling O: regelmatiger maken van menstruatie	("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Menstruation Disturbances"[Mesh]) AND "Metformin"[Mesh] (max 5 jaar oud)
GLITAZONES	P: vrouwen met PCOS in vruchtbare leeftijd I: glitazones C: placebo/ andere behandeling O: regelmatiger maken van menstruatie	(("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Menstruation Disturbances"[Mesh]) AND "Thiazolidinediones"[Mesh] (max. 5 jaar oud)
STATINES	P: vrouwen met PCOS in vruchtbare leeftijd I: statines C: placebo/ andere behandeling O: regelmatiger maken van menstruatie	((Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors[Mesh]) AND ("Menstruation Disturbances"[Mesh] OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) (max. 6 jaar)
KLINISCHE VRAAG 3: WAT IS DE EERSTELIJNSBEHANDELING VAN VRUCHTBAARHEIDSPROBLEMEN BIJ VROUWEN IN DE REPRODUCTIEVE LEEFTIJD MET PCOS?		
GEWICHTSREDUCTIE	P: vrouwen met PCOS I: vermagering C: geen O: zwangerschapsratio/levend geboorten	Polycystic Ovary Syndrome[Mesh] AND "Weight Loss"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] (max. 6 jaar oud)
METFORMINE	P: vrouwen met PCOS I: metformine C: placebo/andere behandeling O: zwangerschapsratio/levend geboorten	Polycystic Ovary Syndrome[Mesh] AND "Metformin"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] (max. 1 jaar oud) → no hits
CC	P: vrouwen met PCOS I: CC C: placebo/andere behandeling O: zwangerschapratio/levend geboorte	"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] AND "Clomiphene"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] (max. 1 jaar oud)
AROMATASE-INHIBITOREN	P: vrouwen met PCOS I: aromatase-inhibitoren C: placebo/andere behandeling O: zwangerschap	(("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] (max. 4 jaar oud)
GONADOTROFINES	P: vrouwen met PCOS I: gonadotrofines C: placebo of andere behandeling O: zwangerschap	(("Gonadotropins"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] (max. 3 jaar oud)

10.2 Ferriman-Gallwey Score voor hirsutisme



Figuur 1 – Scoresysteem om hirsutisme te objectiveren opgesteld door Ferriman en Gallwey (32). Een score groter of gelijk aan 8 wordt gedefinieerd als hirsutisme en is een indicatie voor een androgeen exces

10.3 Pathofysiologie van PCOS



Figuur 2 – Schematisch overzicht van de pathofysiologie van PCOS

10.4 Protocol Ethisch Comité

Achtergrond

In het kader van deze Masterproef huisartsgeneeskunde is het de bedoeling dat bestaande Duodecim richtlijnen over PCOS worden herzien en aangepast aan de Belgische zorgcontext. Duodecim richtlijnen zijn in oorsprong Finse richtlijnen die worden gebruikt door EBMPracticeNet en worden aangepast naar de Belgische zorgcontext. Deze masterscriptie is een duo-project samen met Ine Du Gernier. Ikzelf neem de aanpak van gynaecologische aspecten van PCOS voor mijn rekening.

Klinische vragen

Wat is de eerstelijnsbehandeling van onregelmatige menstruatie bij vrouwen in de reproductieve leeftijd met PCOS?
Wat is de eerstelijnsbehandeling van vruchtbaarheidsproblemen bij vrouwen in de reproductieve leeftijd met PCOS?

Methodologie

Allereerst werd een grondige zoektocht in de literatuur uitgevoerd naar bestaande richtlijnen over PCOS. Deze werden vervolgens beoordeeld a.d.h.v. het AGREE II instrument. De aanpassing van de Duodecim richtlijnen gebeurt door de ADAPT-methode. Voor elke klinische vraag werden de gevonden aanbevelingen in een matrix uitgezet, waarbij de onderliggende evidentie en graad van aanbeveling werden genoteerd en beoordeeld. De courantheid, toepasbaarheid en samenhang van de richtlijnen werd eveneens naar waarde geschat. Uiteindelijk wordt beslist of de bestaande Duodecim aanbevelingen worden geadapteerd of niet. Vervolgens worden deze geadapteerde aanbevelingen voorgelegd aan de leescommissie van EBM Practice Net ter beoordeling. Bij goedkeuring kan worden overgegaan naar de implementatiefase.

Implementatiefase

De implementatiefase bestaat uit twee onderdelen: een retrospectief dossieronderzoek en een prospectief onderzoek.

Retrospectief

Allereerst wordt de praktijkaanbeveling in de eigen opleidingspraktijk getoetst: er wordt retrospectief gekeken of en hoe PCOS werd behandeld bij patiënten aan wie deze diagnose werd toegekend in het EMD. Volgende gegevens zullen worden verkregen mét mondelinge en schriftelijke toestemming van elke patiënte: Hoe worden onregelmatige menstruatie en vruchtbaarheidsproblemen bij PCOS aangepakt? Hierbij wordt dus de huidige manier van werken beschreven. Aan de hand van een visgraatmodel wordt bekeken waar de praktijkrichtlijnen niet worden gevolgd en welke barrières er zijn om de richtlijn toe te passen.

Prospectief

Hierna wordt de richtlijn getoetst in de eigen seminariegroepen en een LOK-groep van de praktijkopleider. Door middel van een interactieve kwalitatieve manier van bevragen wordt gepeild naar de kennis van de huisartsen over screening, diagnose en behandeling van PCOS. Dit vormt het vertrekpunt voor discussie over de toepasbaarheid van onze geadapteerde aanbevelingen in de Belgische zorgcontext.

Deze peer review en praktijktoetsing leveren eventueel ook tools die de implementatie kunnen faciliteren. Op basis hiervan kunnen er aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde praktijkaanbevelingen om te komen tot een praktijkconsensus.
De aanbevelingen worden tussentijds ook voorgelegd aan een gynaecoloog voor beoordeling en advies.
De geadapteerde aanbevelingen worden uiteindelijk voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring.
Tenslotte worden de ontwikkelde praktijkrichtlijnen gepubliceerd op de database van EBM*Practice*Net waardoor ze beschikbaar worden voor alle huisartsen.

10.5 Advies Ethisch Comité

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Dirk AVONTS
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be

UW KENMERK	ONS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2017/1646	23-jan-18	Zie 'CC'

BETREFT
Advies voor monocentrische studie met als titel:
Gynaecologische aspecten van polycystisch ovarium syndroom: toetsing aangepaste duodecimrichtlijn over screening en behandeling van dossieronderzoek en bevraging huisartsen (MaNaMa Eva Hoet)

Belgisch Registratienummer: B870201836042

* Antwoord onderzoekers via mail dr. Eva Hoet dd. 15/01/2018 op opmerkingen EC dd. 21/12/2017
^ Begeleidende brief
* Adviesaanvraagformulier (versie 2) dd. 4/01/2018
^ (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier Patiënt (versie 2) dd. 4/01/2018
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier Deelnemer (versie 2) dd. 4/01/2018
^ Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek Eva Hoet dd. 14/01/2018

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. D. AVONTS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 17/01/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 17/01/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 17/01/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 17/01/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 20/02/2018
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/02/2018

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/1646	23-jan-18	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het advlesformulier betreffende project EC UZG 2017/1646

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité bekendmaakt dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. D. AVONTS - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

10.6 Beoordeling van samenhang van de aanbevelingen

	Zoekstrategie	***Consistentie tussen geselecteerde evidentie en interpretatie van de auteurs***	***Consistentie tussen de geïnterpreteerde evidentie en de formulering van de aanbevelingen***
Richtlijn 1 : ACOG Practice Bulletin: Polycystic ovary syndrome (ACOG, USA, 2009) (2)	De **zoekstrategie** is zeer summier. Er werden geen zoektermen vermeld. Inclusiecriteria betreffen Engelstalige artikels gepubliceerd tussen 1958 en 2009. Prioriteit werd gegeven aan originele onderzoeken eerder dan reviews en er werd enkel gezocht in de database van Medline, Cochrane en interne bronnen van de ACOG. Verslagen van symposia en congressen werden geëxludeerd.	De consistentie tussen de **geselecteerde evidentie en de interpretatie** van de auteurs is eerder matig. Een goede beschrijving van het wetenschappelijk bewijs met de bijhorende evidentietabellen is niet terug te vinden, ook niet in externe documenten. Het design van de studies wordt wel beschreven en de evidentie is in het merendeel van de gevallen gebaseerd op RCT's of meta-analyses. Bovendien wordt er veel gebruik gemaakt van zeer oude studies (jaren 90').	Voor wat betreft de samenhang tussen de **geïnterpreteerde evidentie en de formulering van de aanbevelingen** is deze eerder zwak te noemen. Veelal wordt de aanbeveling als een samenvatting van de evidentie gebruikt, zonder de kosten-en baten van de aanbeveling te bespreken. Een kritische bespreking van studies m.b.t. het formuleren van een aanbeveling alsook een proces over de toekenning van de graad van evidentie en aanbeveling is niet terug te vinden. De onderzoeksgroepen in de studies betreffen meestal geen vrouwen met PCOS maar vrouwen met obesitas en vruchtbaarheidsproblemen. Er is zelf sprake van en studie die op vlak van primaire eindpunten geen enkele correlatie heeft met de klinische vraag van de richtlijn (63). Opvallend is ook dat er als primair eindpunt in studies over fertiliteit geen gebruik wordt gemaakt van aantal 'leven geboorten' maar enkel 'ovulatieratio's' en 'zwangerschapsratio's.
Richtlijn 2: Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome (SOGC, Canada, 2010) (18)	Deze richtlijn geeft slechts een vage omschrijving van zijn zoekstrategie. Opnieuw worden er geen zoektermen vermeld. Er werd enkel gezocht via de database van Medline. De zoektocht includeert systematische reviews, RCT's, observationele studies en niet-gepubliceerde literatuur via websites en nationale en internationale associaties van gynaecologen. De periode waarin gezocht werd naar literatuur werd eveneens niet vermeld.	Voor wat de samenhang tussen de **geselecteerde evidentie en de interpretatie** van de auteurs betreft is deze eerder matig. Er wordt hier wel gebruik gemaakt van evidentietabellen, waardoor de evidentie per klinische vraag overzichtelijker is. Een eigen systeem werd gebruikt om deze graad van evidentie weer te geven. De studies die worden gebruikt zijn iets recenter en betreffen meestal RCT's of meta-analyses uit gerenommeerde tijdschriften. In de meeste gevallen wordt de evidentie correct geïnterpreteerd. Maar bij de aanbeveling i.v.m. gewichtsreductie valt op dat de studies als primaire eindpunten androgeengehaltes en ovulatieratio's gebruiken. De auteurs trekken immers te snel conclusies dat gewichtsreductie de ovulatoire cyclus herstelt en zwangerschappen induceert. Opvallend is ook dat de onderliggende evidentie voor CC niet wordt gestaafd a.d.h.v. studies, maar eerder a.d.h.v. een	Er is ook weinig consistentie tussen de **interpretatie van de evidentie en de aanbevelingen.** Zoals eerder aangehaald, komen de primaire eindpunten van de studies niet altijd overeen met de aanbeveling nl. het bekomen van een zwangerschap. Even moet ook worden opgemerkt dat het bekomen van een zwangerschap nog steeds niet betekent dat er een gezond kind op de wereld wordt gezet. Een kosten-batenbeschrijving is meestal wel opgenomen. De aanbevelingen zijn bovendien bijna letterlijk overgenomen uit de samenvatting van de evidentie, waardoor ze niet echt de formulering hebben van een richtlijn. Er is wel een tabel bijgesloten met de graad van aanbeveling en dus hoe deze moet worden geïnterpreteerd. Een proces over de toekenning van de graad van aanbeveling werd echter niet beschreven.

		jarenlang vaststaand feit. Hetzelfde geldt voor de gonadotrofines, waar enkel een bespreking gebeurt van de potentiële risico's.	
Richtlijn 3: Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (The Endocrine Society, USA, 2013) (20)	Verbazingwekkend is dat er in deze richtlijn geen enkele vermelding van enige **zoekstrategie** te vinden is.	In deze richtlijn kan over het algemeen worden gesproken van een goede **samenhang tussen de studies en hoe de auteurs deze interpreteren.** Bij het gebruik van studies van lage kwaliteit of studies die minder relevant zijn voor de klinische vraag wordt duidelijk vermeld dat er niet genoeg gegevens zijn om bepaalde conclusies te kunnen trekken. Bij de evidentie aangaande verschillende interventies wordt telkens verwezen naar de meest recent Cochrane review, waarbij de conclusie correct wordt samengevat. Opvallend is dat ook hier weinig wordt gediscussieerd over het effect van CC maar dat dit wordt beschouwd als een lang bestaand feit. De richtlijn gebruikt een eigen methode (ingekleurde bolletjes) om de graad van evidentie weer te geven. Jammer genoeg zijn er geen evidentietabellen en moet de evidentie afgeleid worden uit de desbetreffende paragrafen.	Over de **consistentie tussen de samenvatting van het bewijs en de aanbeveling** valt het een en ander te zeggen. De evidentie in de literatuur van het effect levensstijlaanpassing op onregelmatige menstruatie en vruchtbaarheid is eerder gering. Toch wordt dit, terecht, aanbevolen als eerste stap. De auteurs gaan er van uit dat, gezien het gekend effect van gewichtsverlies op het metabool syndroom, dit ook een invloed op de metabole dysfunctie bij PCOS zal hebben. De aanbevelingen zijn bovendien niet altijd in samenspraak met de primaire eindpunten (bv. ovulatieratio i.p.v. onregelmatige menstruatie) en de in-/exclusiecriteria van de studies (bv. obese vrouwen met infertiliteit). Er wordt ook zelden gebruik gemaakt van studies die de interventies vergelijken met placebo i.p.v. met een reeds bestaande interventie. Een positief punt is dat hier studies worden geïncludeerd die een effect konden aantonen op het aantal levend geboorten, echter de onderzoekspopulatie (bv. vrouwen zonder PCOS) is dan weer niet relevant. Wat wel opvalt is dat de risico's en bijwerkingen van de interventies worden benadrukt. De richtlijn gebruikt voor de toekenning van de graad van aanbeveling de methode van de 'The Task Force' van de Endocrine Society.
Richtlijn 4: Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (Jean Hailes Foundation, Australië, 2011) (5)	Voor deze richtlijn werd een uitgebreide **zoekstrategie** uitgevoerd in verschillende databanken. De klinische vragen werden geformuleerd en er werd gebruik gemaakt van PICO's om de zoektermen te bepalen. De literatuur zoektocht liep tot November 2010.	De **consistentie tussen de evidentie en de samenvatting van de auteurs** is over het algemeen zeer goed. Er wordt gebruik gemaakt van evidentietabellen waarbij overzichtelijk is weergegeven welke waarde er aan een bepaalde soort studie wordt toegekend. Er wordt gebruik gemaakt van Cochrane reviews en literatuur uit gerenommeerde tijdschriften om het bewijs te staven.	De **consistentie tussen de samenvatting en de formulering van de aanbeveling** is tevens zeer goed. De primaire eindpunten van de gebruikte studies zijn in samenspraak met de aanbevelingen. Kosten, bijwerkingen, risico's, toepasbaarheid en barrières voor implementatie worden steeds besproken. Het proces over de toekenning van de graad van aanbeveling is duidelijk beschreven a.d.h.v. een overzichtelijke tabel. Waar het bewijs eerder van lage kwaliteit was, werd dit ook duidelijk aangepast in de aanbeveling.