

'Scientific evidence' en 'evidence based medicine'

O.E. Rijdsdijk, J.G. Nijhuis, R.F.P.M. Kruitwagen

Richtlijnen en beleid gebaseerd op 'evidence' zijn niet meer uit onze dagelijkse praktijkvoering weg te denken. Maar bij het bepalen van het beleid bij concrete casuïstiek valt op dat, voor wat betreft de beschikbare evidence, men vaak niet meer dan de conclusie bestudeerd heeft of dat de evidence gebaseerd is op 'hear say'.

Zo viel bij de cursus Foetale bewaking voor AIOS, in januari en september 2011, op dat het merendeel van de cursisten van mening was dat amnioninfusie bij meconiumhoudend vruchtwater niet zinvol is, maar dat de overgrote meerderheid de artikelen die dit zouden aantonen niet gelezen hadden en afgingen op wat in de kliniek wordt gezegd.

Echte evidence wordt veelal gebaseerd op gerandomiseerde studies (RCT) en op systematische reviews waarvan de Cochrane-reviews de bekendste zijn. Er zijn, zoals altijd, ook keerzijden aan de uitkomsten waarop richtlijnen gebaseerd worden. In dit artikel willen we drie zaken benadrukken, namelijk de oorspronkelijke definitie van 'evidence based medicine', de toepasbaarheid van conclusies gebaseerd op RCT's en de interpretatie van Cochrane-reviews. Als voorbeelden worden de STAN-studie, het gebruik van de intra-uteriene druklijn en het nut van amnioninfusie bij meconiumhoudend vruchtwater gebruikt.

Evidenced based medicine (EBM)

Wetenschappelijk bewijs wordt gebaseerd op de uitkomsten van randomized controlled trials (RCT). In de praktijk zal een concreet klinisch probleem niet altijd precies passen binnen de oorspronkelijke vraagstelling van de RCT. De vraag is dus of de RCT wel over jouw patiënt gaat. Daarvoor moet de behandelaar meer weten over de RCT of het Cochrane-review dan alleen de conclusie(s).

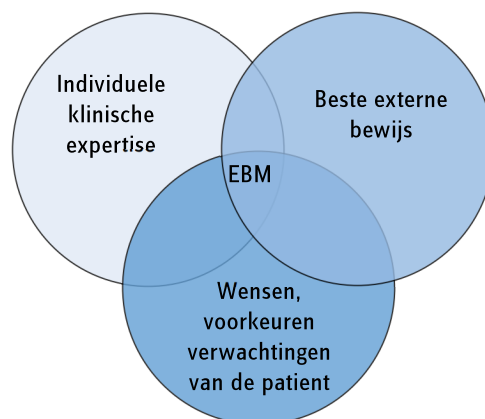
Voorts wordt 'scientific evidence' te vaak identiek gebracht aan EBM. Het begrip 'evidence based medicine' werd in de zeventiger jaren geïntroduceerd door David Sackett. Zijn definitie luidde: "Evidence-based medicine is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values". In het Nederlandse leerboek 'Inleiding in evidence-based medicine' van Offringa et al.¹ wordt dit vertaald in "het integreren van individuele klinische expertise met het beste externe bewijsmateriaal dat vanuit syste-

matisch onderzoek beschikbaar is. De voorkeuren, wensen en verwachtingen van de patiënt spelen bij de besluitvorming een centrale rol" (figuur 1). EBM is dus meer dan 'evidence' alleen. Uiteraard speelt daarbij het niveau van het bewijs een belangrijke rol. Bij een hoge bewijskracht (bijvoorbeeld gebaseerd op meerdere RCT's van goede kwaliteit, omvang en consistentie) zal de klinische expertise wat meer naar de achtergrond verdwijnen. Maar altijd moet men in acht nemen of de 'evidence' ook direct vertaald kan worden naar die ene concrete patiënt, en heeft de patiënt zelf, daar waar mogelijk, ook een belangrijke inbreng.

Een belangrijke rol hierbij is weggelegd voor de PICO, waarbij wordt naar aanleiding van een individuele patiënt informatie gezocht en geanalyseerd en wordt nagegaan of de studie-uitkomsten passen bij de individuele patiënt.

Goede uitkomsten bij een gerandomiseerd onderzoek

"Als je ziek bent, moet je meedoen aan een gerandomiseerd onderzoek, dan krijg je de beste zorg". Al vaker is vastgesteld dat resultaten uit een gerandomiseerd onderzoek in onderzoeken die daarop volgen niet meer kunnen worden gereproduceerd. Een mooi voorbeeld is de belangrijke Nederlandse STAN trial.² De powerberekening in deze studie was gebaseerd op een incidentie van de primaire uitkomstmaat (metabole acidose, navelstreng arterie pH < 7,05 en Base Excess groter dan 12 mmol/l) van 3,5%. Bij analyse



Figuur 1. De trias van Evidence Based Medicine

bleek dat de incidentie van de primaire uitkomstmaat slechts 0,7% was en in de controle groep 1,1%. De auteurs stellen dan ook: "Our trial shows that fetal monitoring by cardiotocography combined with ST analysis of the fetal ECG decreases the incidence of acidosis by 30% to 44% depending on its definition. However, the reduction in our primary outcome is not significant as a result of a low incidence of metabolic acidosis in both groups". Hoewel er meerdere verklaringen kunnen zijn voor deze lager dan verwachte incidentie, is het van belang te realiseren dat bij het gebruik van STAN een gestandaardiseerde beoordeling van het CTG cruciaal is. Het zal dan zeker ook zo zijn dat in de controlegroep het CTG beter beoordeeld is en dat mogelijk daardoor de incidentie van metabole acidose lager is. Dan is het effect van de gestructureerde beoordeling van het CTG groter dan dat van het gebruik van STAN. Met het gebruik van STAN was er wel een significante daling in het aantal microbloedonderzoeken (10,6% versus 20,4% (RR 0,52 (CI 0,46-0,59))) in respectievelijk de STAN-groep en de controlegroep, een uitkomst die voor de dagelijks gang van zaken op de verloskamer zeker als belangrijk kan worden gezien.

Een tweede belangrijke Nederlandse studie is die van Bakker et al.³, een gerandomiseerde studie naar het verschil in uitkomsten tussen externe en interne tocodynamometrie. De studie toont aan dat er geen verschil is in beide groepen, maar ook dat er geen complicaties worden beschreven (hoewel de studie daarvoor niet gepowerd was). In totaal werden 1456 vrouwen in de studie opgenomen. Dit was nodig om een eventuele daling van de primaire uitkomstmaat van 35% naar 28% te vinden. De primaire uitkomstmaat was keizersnede en/of vaginale kunstverlossing. Bij analyse bleek dat deze incidentie lager dan verwacht was: 31,3% en 29,6% in resp. de onderzoeks- en de controlegroep. De vraag is of ook hier de extra zorg voor de zwangere niet een rol heeft gespeeld: hoe vaak heeft men zijn best gedaan om de uitwendige drukmeter opnieuw te positioneren en hoeveel extra aandacht was er voor het ontsluitingsbeloop in beide groepen? Wat is de invloed geweest van een gestandaardiseerd protocol voor de toediening van oxytocine?

Bij de toenemende drukte op de Nederlandse verloskundige afdelingen is het de vraag hoe goed men de hele dag let op de positionering van de transducer. En wat als de dienstdoende gynaecoloog bij overname van de dienst geconfronteerd wordt met het feit dat overdag de weeënactiviteit onvoldoende geregistreerd is? Kritische discussies over dit soort zaken kunnen tot meningsverschillen binnen de maatschap leiden. De conclusie van de auteurs is gelukkig eenvoudig en voorzichtig: "In summary, the results of our trial do not support the routine use of internal

tocodynamometry for monitoring contractions in women with induced or augmented labor." Dit geeft alle ruimte om laagdrempelig de intra-uteriene druklijn wel te blijven gebruiken, immers er zijn geen complicaties en beide methoden zijn even goed. Het is dan ook niet goed te begrijpen dat Van Hooft et al.⁴ recent met een ander advies kwamen, gebaseerd op twee casus waarbij er mogelijk sprake was van een complicatie van het gebruik van een intra-uteriene druklijn. De auteurs bespreken in het geheel niet de mogelijkheid dat, als de druklijn al tot de complicatie heeft geleid, dat ook kan komen omdat de inbrengtechniek niet goed geweest is. Het leidt geen twijfel dat bijna elke techniek of operatie complicaties kent, maar goede kennis van het gebruik is cruciaal, en op basis van deze casuïstiek de methode verwerpen, gaat ver. Het is op basis van de resultaten van de mooie studie van Bakker et al. en deze twee casus niet goed te begrijpen dat Van Hooft et al. concluderen: "naar onze mening dient de NVOG in een volgende richtlijn nog duidelijker stelling te nemen tegen de druklijn. Routinematig gebruik van een intra-uteriene druklijn in plaats van een externe tocograaf moet ons inziens ernstig ontraden worden." Ons inziens is de tekst: "Het gebruik van intra-uteriene drukkatheters tijdens de baring is een methode waarvan de toegevoegde waarde niet is aangetoond en waarbij incidenteel ernstige complicaties zijn beschreven" zoals opgenomen in de NVOG-richtlijn⁵ voldoende duidelijk. Ook moet men zich realiseren dat voor sommige interventies, zoals amnioninfusie, een intra-uteriene drukkatheter noodzakelijk is.

Meconiumhoudend vruchtwater

Amnioninfusie bij de aanwezigheid van variabele deceleraties staat niet ter discussie⁶, wel bij meconiumhoudend vruchtwater. Hofmeyr en Xu⁷ concluderen in hun recente Cochrane-review: "the evidence reviewed does not support the use of amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid (as opposed to oligohydramnios-related fetal heart rate decelerations) in clinical practice...". Maar ook: "benefits were found following sensitivity analysis excluding trials with greater risk of bias. Amnioinfusion is associated with substantive improvements in perinatal outcome only in settings where facilities for perinatal surveillance are limited. It is not clear whether the benefits are due to dilution of meconium or relief of oligohydramnios."

De auteurs geven niet exact aan wat 'standard' is, en wat 'limited'. Men zal voor zichzelf moeten bepalen tot welke categorie het ziekenhuis waarin men werkt hoort. We hebben immers niet allemaal 24 uur per dag een aanwezige gynaecoloog of kinderarts. Niet elke algemene pediater is ervaren in het verwijderen van meconium als dat nodig is, laat staan tot onmiddellijke intubatie en beademing.

Uitkomstmaat	Standard / Limited	Vershil	95% Confidence interval
Mec. aspiratie syndroom	Standard	0,52	0,26 - 1,06
	Limited	0,25	0,13 - 0,47
Ernstige mec. verkleuring	Standard	0,03	0,01 - 0,15
Variabele deceleraties	Standard	0,67	0,47 - 0,96
SC voor foetale nood	Standard	0,40	0,19 - 0,86
	Limited	0,50	0,30 - 0,84
SC totaal	Standard	0,78	0,60 - 1,02
	Limited	0,70	0,49 - 1,00
5-min APGAR <7	Standard	0,80	0,52 - 1,22
	Limited	0,36	0,18 - 0,72
	Total	0,63	0,44 - 0,90
Art pH < 7.20	Standard	0,62	0,40 - 0,96
Beademing of NICU opname	Standard	0,45	0,23 - 0,90
	Limited	0,52	0,37 - 0,73
	Total	0,38	0,38 - 0,68

Tabel 1: de belangrijkste uitkomstmaten voor respectievelijk klinieken met "standard" surveillance, "limited" surveillance en "total" (indien in de Cochrane-review opgegeven).

Wie de conclusies overneemt doet amnioninfusie voor deze indicatie in de ban. Het is echter goed om te kijken op welke primaire uitkomstmaten de conclusie gebaseerd is. De primaire uitkomstmaten zijn "Meconium aspiration syndrome, perinatal death or serious morbidity" (post hoc) en "Maternal death or serious morbidity (post hoc)". De analyse van meconiumhoudend vruchtwater en een aantal secundaire uitkomstmaten staan in tabel 1 verzameld. Op basis van de gegevens in tabel 1 lijkt ons het gebruik van amnioninfusie bij meconiumhoudend vruchtwater geen zinloze handeling.

Conclusie

In dit artikel vragen wij aandacht voor 'evidence based medicine'. Het gaat over meer dan de uitkomst van een onderzoek, het gaat ook over de ervaring van de dokter en, daar waar mogelijk, de mening van de goed geïnformeerde zwangere.

Daarnaast moet men zich afvragen of de goede resultaten van studies wel daadwerkelijk te vertalen zijn naar de kliniek van alledag.

Tenslotte moet men meer lezen dan de conclusies in een review. Secundaire uitkomstmaten zijn soms uitkomstmaten die wij in de dagelijkse praktijk als 'primaire' zouden willen duiden.

Vooralsnog blijft optimale perinatale zorg van groot belang en moeten we niet te snel afstand doen van verstandig gebruik van in potentie goede ondersteunende technieken zoals intra-uteriene drukmeting, STAN en amnioninfusie voor meconiumhoudend vruchtwater.

Literatuur

1. Offringa, M., W.J.J. Assendelft & R.J.P.M. Scholten, *Inleiding in evidence-based medicine*. Bohn Stafleu Van Loghum. ISBN 9031340065.
2. Westerhuis, M.E., G.H. Visser, K.G. Moons et al., *Cardiotocography Plus ST Analysis of Fetal Electrocardiogram Compared With Cardiotocography Only for Intrapartum Monitoring*. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2010 Jun;115(6):1173-80.
3. Bakker, J.J.H., C.J.M. Verhoeven, P.F. Janssen et al., *Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor*. *N Engl J Med* 2010; 362: 306-13,
4. Hooft van, I.M., B.W.J. Mol & V. Haitsema. *Onterecht gebruik van een intra-uteriene druklijn met ernstige complicaties*. *NTOG* 2011;0124:334-8.
5. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn inductie van de baring*. Utrecht: NVOG 2006.
6. Hofmeyr, G.J., *Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour (Review)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000013. DOI: 10.1002/14651858.CD000013
7. Hofmeyr, G.J. & H. Xu, *Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000014. DOI: 10.1002/14651858.CD000014. pub3.

Samenvatting

Richtlijnen en beleid gebaseerd op 'evidence' zijn niet meer uit onze dagelijkse praktijkvoering weg te denken. In dit artikel worden drie zaken benadrukt, namelijk de oorspronkelijke definitie van 'evidence based medicine', de toepasbaarheid van conclusies gebaseerd op RCT's en de interpretatie van Cochrane-reviews. Als voorbeelden worden de STAN-studie, het gebruik van de intra-uteriene druklijn en het nut van amnioninfusie bij meconiumhoudend vruchtwater gebruikt.

Trefwoorden

Evidence based medicine, randomized controlled trial, meta-analyse.

Summary

Evidence based medicine (EBM) has been incorporated in our health care system for a long time. In this article we discuss three aspects of EBM: the original definition of EBM, the applicability of conclusions based on randomized controlled trials

(RCT) and the interpretation of Cochrane meta-analysis. As examples we use the STAN-trial, the use of internal dynamometry and the use of amnion infusion in meconium-stained amniotic fluid.

Keywords

Evidence based medicine, randomized controlled trial, meta-analysis.

Auteurs

Odette E. Rijdsdijk, gynaecoloog in opleiding
Jan G. Nijhuis, gynaecoloog - perinatoloog
Roy F.P.M. Kruitwagen, gynaecoloog - oncoloog
Allen in het Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Afdeling Gynaecologie & Obstetrie
GROW - School for Oncology and Developmental Biology
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e jg.nijhuis@mumc.nl

Belangenverstrengeling
geen**Verkorte productinformatie**

Naam van het geneesmiddel: Pabal, oplossing voor injectie 100 µg/ml.
Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: carbetocine 100 µg/ml.
Farmaceutische vorm: oplossing voor injectie. **Therapeutische indicaties:** preventie van uterusatonie na bevalling van het kind door keizersnede onder epidurale of spinale anesthesie. **Contra-indicaties:** tijdens de zwangerschap en de baring voor de geboorte van het kind, inleiding van de weeën, overgevoeligheid voor carbetocine, oxytocine of 1 van de hulpstoffen, lever- of nierlijden, (pre-) eclampsie, ernstige cardiovasculaire aandoeningen of epilepsie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het gebruik van carbetocine is niet geschikt in welk stadium voor de bevalling van het kind dan ook omdat zijn uterotone activiteit gedurende enkele uren blijft aanhouden na injectie van één enkele bolus. Dit staat in sterke tegenstelling tot de snelle vermindering van het effect die wordt waargenomen na stopzetting van een infusie oxytocine. In geval van persisterende uterusbloeding na toediening van carbetocine moet de oorzaak bepaald worden (zoals retentie van placentafragmenten, onvoldoende lediging of herstel van de uterus, of stoornissen in de bloedstolling). Bij persisterende hypotonie of atonie van de uterus en de hevige bloedingen als gevolg daarvan, moet er een additionele behandeling met oxytocine en/of ergometrine overwogen worden. Er zijn geen gegevens bekend over additionele doses van carbetocine of over het gebruik van carbetocine na een persisterende uterusatonie na oxytocine. Uit dierstudies blijkt dat carbetocine enige antidiuretische activiteit bezit en daardoor kan de mogelijkheid van hyponatriëmie niet uitgesloten worden, in het bijzonder bij patiënten die ook grote volumes intraveneuze vloeistoffen toegediend krijgen. De vroegtijdige symptomen van slaperigheid, lusteloosheid en hoofdpijn moeten herkend worden om convulsies en coma te voorkomen. Over het algemeen moet carbetocine met voorzorg gebruikt worden in geval van migraine, astma en cardiovasculair lijden of elke toestand waarbij een snelle vermeerdering van het extracellulaire vocht risico's kan inhouden voor een reeds overbelast systeem. De arts kan de beslissing nemen om carbetocine toe te dienen, nadat hij zorgvuldig heeft afgewogen welk potentieel voordeel carbetocine kan bieden in deze bijzondere gevallen.

Bijwerkingen: misselijkheid, buikpijn, gevoel van warmte, hoofdpijn, tremor, pruritus, hypotensie en opvliegers komen zeer vaak voor. Anemie, metaalsmaak, braken, rillingen (rug)pijn, duizeligheid, borstpijn en dyspnoe komen vaak voor.

Registratiehouder: Ferring B.V.,
Postbus 184, 2130 AD Hoofddorp.
Afleverstatus: U.R.
Datum: Okt 2008



Single Injection for lasting prevention

ELONVA (corifollitropin alfa) - verkorte productinformatie

Samenstelling: Elke voorgedoseerde spuit bevat 100 of 150 microgram corifollitropin alfa in 0,5 ml oplossing voor injectie. Corifollitropin alfa is een glycoproteïne die wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO = Chinese Hamster Ovary).
Therapeutische indicaties: Gecontroleerde ovariale stimulatie (COS) in combinatie met een GnRH-antagonist voor de groei van multiple follikels bij vrouwen die behandeld worden in het kader van een Assisted Reproductive Technology-programma (ART). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Tumoren van het ovarium, de borst, de uterus, de hypofyse of de hypothalamus. Abnormale (niet menstruele) vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend of niet gediagnosticeerd is. Primaire ovariaal falen. Ovariumcysten of vergroete ovaria. Geschiedenis van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHS). Een eerdere gecontroleerde ovariale stimulatie (COS) die resulteerde in meer dan 30 follikels > 11 mm, gemeten met behulp van een echo-onderzoek. Een basale antrale follikeltelling (AFC) > 20. Fibroide tumoren van de uterus waardoor zwangerschap niet mogelijk is. Misvorming van de voortplantingsorganen waardoor zwangerschap niet mogelijk is. **Belangrijke waarschuwingen:** Voor het starten van de behandeling dient de verminderde vruchtbaarheid van het paar vastgesteld te worden en vermeende contra-indicaties voor zwangerschap beschouwd te worden. In het bijzonder moet gekeken worden naar en gepaste specifieke behandeling worden gegeven voor hypothyroïdie, adrenocorticale deficiëntie, hyperprolactinemie en tumoren van de hypofyse of hypothalamus. Elonva is uitsluitend bestemd voor enkelvoudige subcutane injectie. Binnen één behandelingscyclus dienen geen extra injecties Elonva te worden toegediend. Gedurende de eerste zeven dagen na het toedienen van Elonva dient er geen (re)FSH te worden toegediend (zie ook rubriek 4.2). Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierniersufficiëntie kan de uitscheiding van corifollitropin alfa verslechteren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Daarom wordt het gebruik van Elonva bij deze vrouwen afgeraden. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-antagonist. De uitlagen van een klein en niet-gecontroleerd onderzoek lijken te duiden op een hogere ovariale respons dan bij gebruik in combinatie met een GnRH-antagonist. Daarom wordt het gebruik van Elonva in combinatie met een GnRH-antagonist afgeraden (zie ook rubriek 4.2). Er is geen onderzoek verricht naar de werking van Elonva bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Het gebruik van Elonva bij deze vrouwen wordt afgeraden. De ovariale respons na behandeling met Elonva is hoger dan na dagelijkse behandeling met recFSH. Daarom kunnen met name vrouwen die bekend zijn met risicofactoren voor een sterke ovariale respons mogelijk zijn voor het ontwikkelen van OHS tijdens of na behandeling met Elonva. Bij vrouwen die voor het eerst een ovariale stimulatiecyclus ondergaan en van wie de risicofactoren slechts gedeeltelijk bekend zijn, wordt zorgvuldige controle op de mogelijkheid van een ovariale hyperrespons aanbevolen. Ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHS): OHS is een medische aandoening die zich onderscheidt van een ongecompliceerd ovariumvergroting. Klinische symptomen van lichte en matig ernstige OHS zijn buikpijn, misselijkheid, diarree, lichte tot matige ovariumvergroting en ovariale cysten. Ernstige OHS kan levensbedreigend zijn. Klinische symptomen van ernstige OHS zijn grote ovariumcysten (met kans op ruptuur), ascites, buikpijn, ascites, pleurale effusie, hydrothorax, dyspnoe, oligurie, hematologische afwijkingen en gewichtstoename. In zeldzame gevallen kan in samenhang met OHS een veneuze of arteriële trombo-embolie optreden. De symptomen van OHS worden versterkt door het toedienen van humane choriongonadotropine (hCG) en door zwangerschap (endogeen hCG). Doorgaans treedt vroege OHS op binnen 10 dagen na het toedienen van hCG. De aandoening kan gepaard gaan met een overmatige ovariale respons op gonadotrofinstimulatie. Vroege OHS geneest gewoonlijk spontaan bij aanvang van de volgende menstruatie. Late OHS treedt meer dan 10 dagen na het toedienen van hCG op, als gevolg van (meerling)zwangerschap. Vanwege het risico op OHS moeten patiënten minstens twee weken na de toediening van hCG onder controle blijven. Om de kans op OHS te verkleinen moet voorafgaand aan de behandeling en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling echografisch de ontwikkeling van follikels worden bepaald en/of het gehalte serumoestradiol worden gemeten. Bij ART (Assisted Reproductive Technology) is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van OHS bij 18 of meer follikels met een diameter van 11 mm of groter. Wanneer er in totaal 30 of meer follikels worden aangetroffen, is het raadzaam de toediening van hCG achterwege te laten. Afhankelijk van de ovariale respons kan men OHS met behulp van de onderstaande maatregelen voorkomen; verdere stimulatie met een gonadotrofinpreparaat maximaal 3 dagen staken ('coasting'); wachten met toediening van hCG voor de inductie van oöcytmaturatie totdat het oöstradiolgehalte afneemt of stabiliseert; door een dosis hCG van minder dan 10.000 IE toedienen voor de inductie van de uiteidelijke oöcytmaturatie, bijvoorbeeld 5.000 IE hCG of 250 microgram rec-hCG (gelijkwaardig aan ca. 6.500 IE); alle embryo's cryopreserveren voor toekomstige embryotransfer; niet toedienen van hCG en de behandelingscyclus annuleren. Voor ondersteuning in de luteale fase moet het toedienen van hCG worden vermieden. Teneinde het risico van OHS zoveel mogelijk te verminderen is het van belang dat de aanbevolen dosering van Elonva en het behandelregime worden aangehouden en dat de ovariale respons zorgvuldig wordt gecontroleerd. Bij alle behandelingen met gonadotrofin is melding gemaakt van meerlingzwangerschappen en -geboorten. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moeten de vrouw en haar partner worden ingelicht over de eventuele risico's voor de moeder (zwangerschap- en partuscomplicaties) en voor de neonaat (laag geboortegewicht). Bij vrouwen die ART-procedures ondergaan hangt het risico van meerlingzwangerschap hoofdzakelijk samen met het aantal ingebrachte embryo's. Verminderd vruchtbaar vrouwen die ART-behandelingen en in het bijzonder IVF-behandelingen ondergaan, hebben vaker afwijkingen aan de tubae. Daardoor kan ectopische zwangerschap vaker voorkomen. Het is van belang in een vroeg stadium echografisch te bevestigen dat de zwangerschap intra-uterien is, en de mogelijkheid van extra-uteriene zwangerschap uit te sluiten. De incidentie van aangevallen in de eigenschappen van de ouders (bv. de leeftijd van de moeder, eigenschappen van het sperma) en van de hogere incidentie van meerlingzwangerschappen. Er is melding gemaakt van neoplasmata van de ovaria en van andere delen van het voortplantingsstelsel, zowel benigne als maligne, bij vrouwen die meerdere infertilitetsbehandelingen hebben ondergaan. Men heeft nog niet vastgesteld of behandeling met gonadotrofin de basisrisico's van deze tumoren bij onvruchtbare vrouwen wel of niet verhoogt. Bij vrouwen met algemeen erkende risicofactoren voor trombo-embolische incidenten, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis, ernstige obesitas (body mass index > 30 kg/m²) of trombofilie, kan dit risico door behandeling met gonadotrofin nog verder worden verhoogd. Bij dergelijke vrouwen moeten de voordelen van het toedienen van gonadotrofin tegen de risico's worden afgewogen. Daarbij moet wel worden overwogen dat zwangerschap zelf ook al een verhoogd risico van trombose met zich meebrengt. **Bijwerkingen:** De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Elonva in het kader van klinisch onderzoek zijn OHS (5,2%, zie ook rubriek 4.4), buikpijn (4,1%), en -ongemak (5,5%), hoofdpijn (3,2%), misselijkheid (1,7%), vermoeidheid (1,4%) en mammaektaften (waaronder gevoeligheid) (1,2%). Hierna volgen de voornaamste bijwerkingen bij vrouwen die in klinische onderzoeken met Elonva zijn behandeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: vaak (> 1/100 tot < 1/10), soms (> 1/1.000 tot < 1/100). **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: hoofdpijn. Soms: duizeligheid. **Maagarmstelselaandoeningen:** Vaak: misselijkheid, Soms: buikpijn, braken, diarree, verstopping en opgezette buik. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** Vaak: OHS, bekkenpijn en -ongemak, mammaektaften, soms: Torsie van het ovarium. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: vermoeidheid. Daarnaast zijn ectopische zwangerschap, miskraam en meerlingzwangerschap gemeld. Men veronderstelt dat deze gerelateerd zijn aan de ART-procedure of aan opneemvallende zwangerschappen. **Farmacotherapeutische groep:** Farmacotherapeutische categorie: gestandaardiseerde en modulatoren van het genitale systeem, gonadotrofin. **KTC-code:** G03GAD0 **Afleveringswijze:** Receptplichtig. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** N.V. Organon, Kruisstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland **Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/09/609/001, EU/1/09/609/002 **Lokale vertegenwoordiger:** MSD BV, tel. 0800-9999000, medicalinfo.nl@merck.com. **Datum:** oktober 2011. Voor volledige productinformatie verwijzen wij naar de huidige goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken, zie www.emea.europa.eu.