

ME en voortplanting



Als het gaat om voortplanting en gynaecologische vraagstukken rondom ME/CVS, hebben we maar weinig antwoorden. Maar het onderzoek hiernaar toont een aantal intrigerende aspecten van de ziekte.

By Pamela Young, Director of Publications, CFIDS Association of America

Toen Nancy Klimas, MD, onlangs werd gevraagd hoeveel zij tijdens één ritje in de lift zou kunnen vertellen over het onderzoek naar het chronisch vermoeidheids syndroom en voortplanting, antwoordde ze: "Ik vrees dat ik dan al op de tweede verdieping uitgepraat zou zijn."

Als directeur van het Department of Immunology van de universiteit van Miami en als bekend ME/CVS arts en onderzoeker, weet Nancy Klimas precies of er belangrijke vorderingen zijn gemaakt op dit gebied, dus haar antwoord is extra ontvankelijk. De ziekte treft drie tot vijf keer zoveel vrouwen als mannen en toch is er maar relatief weinig onderzoek gedaan naar de effecten van ME/CVS op de voortplanting en andere gynaecologische functies.

Uitdagingen voor het onderzoek

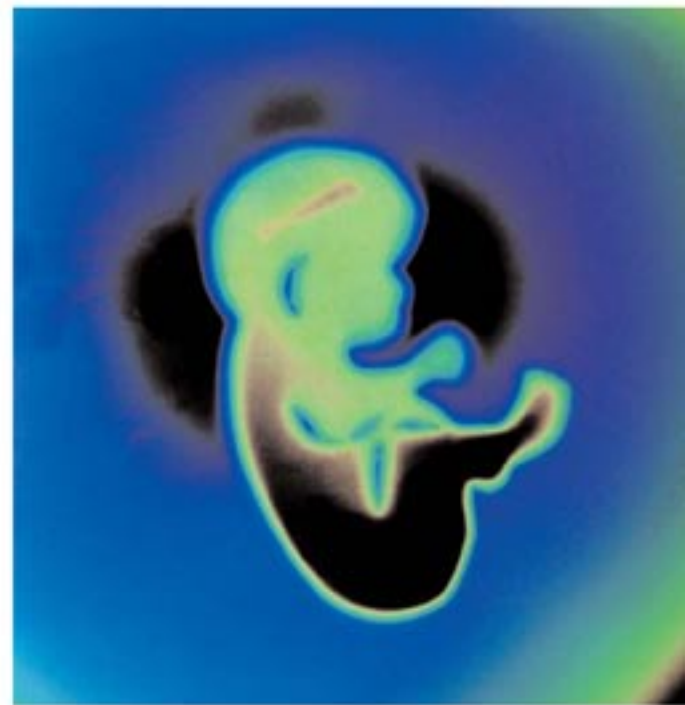
Waarom is er nooit meer onderzoek gedaan naar de invloed van ME/CVS op de voortplanting? Artsen voeren duizenden redenen aan, maar de problemen komen neer op drie categorieën:

- moeite om goede gevallen te vinden die onderzocht kunnen worden
- een gebrek aan gynaecologen die gespecialiseerd zijn in ME/CVS
- een gebrek aan geld

Om vast te kunnen stellen wat het effect is van ME/CVS op de vruchtbaarheid, zou een onderzoeker een statisch relevant aantal vrouwen moeten vinden, die niet alleen ME/CVS hebben, maar ook in hun vruchtbare jaren zijn en zwanger willen worden. En die dan ook nog eens fit genoeg zijn om aan alle onderzoeken mee te kunnen doen. En met zo een complexe ziekte als ME/CVS zijn er dan ook nog eens heel veel onderverdelingen te maken. Zelfs een arts met een hele grote praktijk zal nog moeite hebben om voldoende voorbeelden te vinden om een grondige studie uit te kunnen voeren. Pas heel recent bleek het haalbaar, vooral dankzij internet, om onderzoeken door meerdere centra gezamenlijk te laten uitvoeren.

Een ander obstakel naar dit specifieke onderwerp ligt in de geschiedenis van ME/CVS. In 1985 dacht

men dat ME/CVS in eerste instantie het gevolg was van een virus. Daarom lag de focus voornamelijk op immunologie en virologie en de onderzoekers kwamen dan ook vooral uit die vakgebieden. In het midden van de negentiger jaren verbreedde het onderzoeksgebied zich naar autonome controle en neuro-endocriene factoren. Vanwege deze onderzoeksgebieden hebben zich dus maar weinig gynaecologen gemengd in deze onderzoeken. En natuurlijk is daar het probleem van het geld. Charles Lapp, MD, een van de eerste wetenschappers die was betrokken bij het onderzoek naar het herkennen en behandelen van ME/CVS, ziet dat subsidies vanuit de overheid stagneren en dat prive fondsen moeten worden aangeboord om genoeg geld bijeen te rapen om studies naar de vele facetten van ME/CVS te kunnen financieren. Voortplantings- en vruchtbaarheidsonderzoek wordt vooral gedaan door the Office of Research of Womens Health "en zij hebben maar weinig onderzoeksgeld en staan daarnaast ook niet bekend om hun grensverleggende onderzoeken."



Anthony Komaroff, MD, is het daarmee eens. “Er is gewoon niet genoeg geld. Of je het nu hebt over ME/CVS, diabetes of andere ziektes.” In een dergelijk klimaat krijgen onderzoeken naar oorzaken en behandelingen altijd meer aandacht dan onderzoeken naar onderwerpen als voortplanting en gynaecologie, hoe belangrijk dit onderwerp voor sommige patiënten ook mag zijn.

Wat is er wel onderzocht?

Toch is er wel het een en ander onderzocht. Zo heeft Anthony Komaroff, MD, samen met Bernard Harlow, PhD, en een aantal andere collega's onderzocht of menstruele en gynaecologische afwijkingen voorafgaan aan het begin van ME./CVS. Komaroff onderzoekt ook andere aspecten van ME/CVS, maar in 2004 heeft hij samen met Richard Schacterle, PhD, het tot nu toe grootste onderzoek uitgevoerd naar zwangerschap en ME/CVS. Ze hebben 86 vrouwen onderzocht in verband met 252 zwangerschappen, ze werden zowel voor als na het begin van hun ziekte zwanger. Samen met de zwangerschaps gerelateerde patiënten gegevens die in 1997 zijn verzameld door Charles Lapp, MD, zijn dit de belangrijkste studies naar voortplanting en ME/CVS, en dan vooral naar zwangerschap.

Er zijn ook onderzoeken gedaan naar de neuroendocriene en hormonale fysiologie van ME/CVS. Minstens vijf studies naar de hypothalamus, hypofyse en bijnier hebben aangetoond dat de hypothalamus en waarschijnlijk ook de hypofyse verstoord zijn bij ME/CVS. Daarentegen hebben twee andere studies naar de hypothalamus-hypofyse en de geslachtsklieren minder bewijs voor afwijkingen aan kunnen tonen. Ook andere onderzoeken naar hormoonwaarden en neuronendocriene functies bij ME/CVS en fibromyalgie komen tot zeer wisselende conclusies, die vooral uitnodigen tot meer onderzoek om tot duidelijke conclusies te kunnen komen. Voorlopig blijven de onderliggende oorzaken voor hormonale afwijkingen bij ME/CVS patiënten moeilijk te vatten.

Onderzoekers hebben ook gezocht naar genetische afwijkingen bij ME/CVS. Een tweelingstudie uit 2001 o.l.v. Dedra Buchwald, MD, onderzocht de genetische invloeden bij ME/CVS. Sommige immunologische studies hebben een verhoging van Humaan Leukocyten Antigenen (HLA-II) aan het licht gebracht en dat zou een aanwijzing kunnen zijn voor vatbaarheid voor ME/CVS. Maar ook hier variëren de details per studie en is meer onderzoek noodzakelijk.

Wat weten we over zwangerschap?

Ondanks de karige hoeveelheid onderzoeken die zijn gedaan naar zwangerschap en ME/CVS zijn er

Hoe beïnvloedt zwangerschap de symptomen van ME/CVS?

In een in 2003 in the Archives of Internal Medicine gepubliceerd onderzoek naar zwangerschap en ME/CVS bij 86 vrouwen kwamen een aantal zaken naar voren:

Geen verandering zowel tijdens als na de zwangerschap	30%
Vooruitgang tijdens en achteruitgang na de zwangerschap	26%
Achteruitgang tijdens en na de zwangerschap	16%
Achteruitgang tijdens en vooruitgang na de zwangerschap	13%
Geen verandering tijdens maar achteruitgang na de zwangerschap	9%
Vooruitgang tijdens en na de zwangerschap	4%
Geen verandering tijdens en vooruitgang na de zwangerschap	3%

toch een aantal interessante gegevens naar voren gekomen, waaronder de effecten ervan op de symptomen en de complicaties tijdens de zwangerschap en de genetische factoren.

Zo bleek uit de studie van Komaroff en Schacterle in 2004 dat zwangerschap de symptomen van ME/CVS niet altijd verslechtert. Bij 41 % van de vrouwen die zwanger werden nadat er al ME/CVS bij hen was geconstateerd, veranderde er helemaal niets in de symptomen. Bij 30 % van de zwangerschappen viel een verbetering te constateren. En bij 29 % van de zwangerschappen was er een achteruitgang van de symptomen. Charles Lapp kwam in 1997 tijdens zijn onderzoek naar zwangerschap en ME/CVS tot ongeveer de dezelfde percentages. Komaroff en Schacterle ontdekten dat in 50 % van de gevallen de symptomen ná de zwangerschap verslechterden, bij 30 % van de vrouwen veranderde er niets en 20 % van de vrouwen constateerden een verbetering van de symptomen.. Uit dit onderzoek blijkt volgens Komaroff dat “de gevolgen van zwangerschap op ME/CVS heel divers zijn en per vrouw veel verschilt. We kunnen niet voorspellen wie zich beter en wie zich slechter zal gaan voelen.”

Er is dus geen bewijs dat zwangerschap de symptomen van ME/CVS vermindert, maar in sommige gevallen kan de verbetering van de klachten heel ingrijpend zijn. Zo beschrijft Nancy Klimas een patiënt, die wist dat ze zwanger was van haar derde kind, omdat haar klachten ineens verdwenen.

Een verbetering van symptomen zou verklaard kunnen worden door een combinatie van factoren, zoals een toename van het bloed volume en de verbetering van het afweersysteem, die samengaat met zwangerschap.

Hoe zit het met hormoon therapie?



Omdat onderzoek heeft aangetoond dat mensen met ME/CVS te maken hebben met neuro-endocriene disfunctie, wat van invloed is op de waarden van hormonen, zoals oestrogeen, testosteron, prolactine, het groeihoormoon, DHEA en ACTH, hebben wetenschappers diverse soorten van hormoon therapie onderzocht.

Voortplantingshormonen, zoals oestrogeen, worden bij vrouwen al langer gebruikt. Omdat HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Studies) waarschuwt voor vergrote risico's op hartproblemen en borstkanker in verband met het oestrogeen

HRT, is er het een en ander veranderd in de

manier waarop artsen deze therapie voorschrijven aan hun patiënten. Hoe zoeken artsen nu naar een nieuwe balans tussen de risico's en het gebruik van HRT?
Drie artsen aan het woord:

“Sommige artsen onderzoeken hormonale manipulatie om alle symptomen van ME/CVS te behandelen. Maar omdat we niet weten welk effect dit op de lange termijn heeft, gebruik ik geen hormonen om ME/CVS te behandelen. Maar als patiënten met ME/CVS een tekort hebben aan bepaalde hormonen, dan kan toedienen van hormonen enorm helpen. Vrouwen met ME/CVS in de overgang bijvoorbeeld, hebben vaak last van een verergering van de symptomen. Dan denk ik dat het wel goed is om HRT (Hormone Replacement Therapy) te gebruiken om zo de patiënt te ontlasten.”

Lucinda Bateman, MD
Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake City

“Over het algemeen verhoogt HRT met oestrogenen de kans op borstkanker en baarmoederkanker, dus zou het niet gebruikt moeten worden om ME/CVS te behandelen. In geval van heftige problemen in de overgang, kan men overwegen toch tijdelijk HRT te gebruiken. Ik denk dat het gebruik van DHEA anders is. Het is ook een hormoon, maar dit heeft een veel belovend effect op de hersenen, zonder de risico's die oestrogeen met zich meebrengt.”

R.C.W. Vermeulen, MD
CVS Centrum, Amsterdam

“De anticonceptie pil kan vrouwen in de pre-menopauze helpen om de verergering van hun ME/CVS-symptomen tijdens de premenstruele periode te verminderen.

Het kan ook nuttig zijn om bij vrouwen rondom hun menopauze en ook daarna de waarden van testosteron te meten, dat normaal bij vrouwen in lage maar voorspelbare waarden in het bloed aanwezig is. Tijdens en na de menopauze

Als het testosteron laag is en als oestrogeen therapie al is overwogen, dan kan het helpen om een kleine dosis testosteron toe te voegen. Maar in alle gevallen moet het risico van de oestrogeen therapie worden afgewogen tegen over de mogelijke voordelen die het biedt. Vrouwen met een trombose achtergrond of met een hypercoaguabele stoornis, of met een familie geschiedenis met oestrogeen gevoelige tumoren (zoals als eierstok kanker of borstkanker na de menopauze) moeten oestrogeen vermijden.”

Nancy Klimas, MD
University of Miami School of Medicine

Vrouwen die een achteruitgang constateren na de zwangerschap ervaren dit meestal ook als heel heftig, als een enorme terugval van de ziekte ME/CVS. Lucinda Bateman, MD, een internist die zich helemaal heeft toegelegd op ME/CVS en fibromyalgie, beschrijft deze terugval na de zwangerschap als het grootste probleem voor aanstaande ouders. Ze vermoedt dat dat risico nog wordt vergroot door de extra energie die het sowieso al kost om voor een baby te zorgen, zoals de extra fysieke activiteit en een ontregeld slaapritme. Dat alleen al kan effect hebben op iemand met ME/CVS.

Komaroff en Schacterle melden ook een verviervoudiging in het aantal miskramen bij zwangerschappen die voorkomen bij vrouwen die al ME/CVS hebben. Maar er zijn tot nu toe geen andere significante veranderingen te melden in andere complicaties, zoals zwangerschaps diabetes en zwangerschapsvergiftiging. Komaroff en Schacterle wijzen er op dat het aantal miskramen nader onderzocht moet worden, omdat dat ook te maken zou kunnen hebben met onder andere de leeftijd van de zwangere vrouwen of met het aantal zwangerschappen dat is onderzocht. Vergeleken met de cijfers van een in Denemarken gehouden onderzoek naar miskramen en de leeftijd van de zwangere vrouwen, lijkt het aantal dat is gevonden in de studie van Komaroff en Schacterle hoger, ook als dat aantal is aangepast aan de leeftijd van de vrouwen, maar er is nog geen nader onderzoek gedaan naar vrouwen met ME/CVS.

Dan is er de prangende vraag: kunnen moeders ME/CVS doorgeven aan hun kind? Dedra Buchwald, MD, heeft tweelingen onderzocht en daaruit bleek dat er bij eenige tweelingen meer ME/CVS voor kwam dan bij twee-eiige tweelingen. Dit kan betekenen dat genen mogelijk een rol spelen in de oorzaak van de ziekte. Zelfs als Buchwald alle tweelingen van het onderzoek uitsloot die last hadden van depressies, dan nog waren de uitkomsten van het onderzoek statistisch significant. Toch benadrukken de meeste wetenschappers dat moeders de ziekte ME/CVS niet direct overdragen op hun kinderen, hoewel er wel een verhoogde erfelijke aanleg lijkt te bestaan. Lucinda Bateman, MD, stelt “ik geloof dat sommige mensen genetisch meer vatbaar zijn voor deze ziekte. Maar er spelen ook een hoop andere factoren een rol.”

Het gebrek aan onderzoek heeft gevolgen voor de medische zorg voor patiënten en voor de adviezen die artsen geven. Endocrinoloog en gynaecoloog Ruud Vermeulen, MD, van het CVS centrum in Amsterdam stelt: “We weten nog steeds niet zeker wat de risico's zijn van een zwangerschap voor vrouwen met ME/CVS. Het is tot nu toe nog niet wetenschappelijk bewezen dat het okay is om zwanger te worden. Hij concludeert: “Ik zeg niet aan mijn patiënten dat zij hun

Wat weten we over gynaecologische afwijkingen?

Zwangerschap is slechts één gynaecologisch onderwerp waar vrouwen met ME/CVS tegen aan lopen. Volgens Lucinda Bateman, MD, komen ook dysmenorroe (pijnlijke menstruatie) en PMS bij de meeste vrouwen met ME/CVS voor. Andere complicaties zijn een: anovulatoire cyclus (afwezigheid van een eisprong), een onregelmatige cyclus, tussentijdse bloedingen, cysten aan de eierstokken en een verergering van de symptomen van ME/CVS tijdens de menopauze. Er zijn ook incidentele gevallen bekend van vrouwen met het pelvic congestion syndroom, afvoerproblemen van de aderen van de eileiders.

Twee andere veel voorkomende afwijkingen zijn endometriose en het polycysteus-ovariumsyndroom, PCOS. In een onderzoek uit 1998 kwam naar voren dat symptomen van PCOS vaker voorkomen bij vrouwen met ME/CVS, maar er is daar geen verder onderzoek naar gedaan. Sommige onderzoekers zijn van mening dat endometriose en PCOS vooral vaak voorkomen bij vrouwen met fibromyalgie, maar volgens Anthony Komaroff, MD, zijn onderzoeken, die stellen dat endometriose vaker voorkomt bij patiënten met ME/CVS, voorbarig.

Er moet nog veel onderzocht worden!

Er valt nog een hoop te onderzoeken over de invloed van ME/CVS op de voortplanting en andere gynaecologische zaken. Bateman, Klimas,

“Ik zal mijn CVS-patiënten niet zeggen dat ze hun zwangerschap moeten uitstellen. Maar ik moet hen wel vertellen dat we nog niet genoeg weten over de gevaren.”

- DR. R.C.W. VERMEULEN

Komaroff en Lapp zijn het er allemaal over eens dat er meer onderzoek gedaan moet worden naar de effecten van zwangerschap. Er zijn wel veel observaties gedaan, die vertellen wat patiënten ervaren, maar er is geen biologisch onderzoek gedaan naar deze ervaringen. Komaroff zou graag willen onderzoeken waarom sommige vrouwen tijdens de zwangerschap minder last hebben van de symptomen van de ziekte, terwijl anderen geen verschil merken of zich juist veel slechter voelen.

Hoe zit het met mannen?

Alleen al in de Verenigde Staten lijden ongeveer 266.000 mannen aan ME/CVS. Wereldwijd zijn dat miljoenen mannen. Mannen met ME/CVS hebben grotendeels last van dezelfde symptomen als vrouwen, met dezelfde neuro-endocriene dysfuncties.

Maar over de gevolgen van ME/CVS op de voortplanting bij mannen weten we nog minder dan bij vrouwen.

Charles Lapp, MD, meldt dat het meest voorkomende voortplantingsprobleem bij mannen een gebrek aan libido is. Er is wel enig onderzoek gedaan naar een tekort aan hormonen en hypogonadisme, waarbij het lichaam niet voldoende testosteron produceert. Maar er is geen grondig onderzoek gewijd aan hoe ME/CVS van invloed is op de vruchtbaarheid en voortplanting bij mannen.

Sommige mannen met ME/CVS nemen supplementen om hun libido te stimuleren en om hun testosteron waardes een boost te geven, maar er is geen bewijs dat dergelijke behandelingen ook daadwerkelijk helpen.

Ook wil hij heel graag meer onderzoek doen naar het aantal miskramen onder vrouwen met ME/CVS.

“Ik wil heel graag weten”, zegt Lucinda Bateman, “wat het verband is tussen de vrouwelijke hormoonspiegel en ME/CVS. Dat is een medisch belangrijk onderwerp dat ik dagelijks tegenkom bij mijn patiënten.”

Volgens Nancy Klimas, MD, zijn hormonale factoren, ME/CVS in de overgang, en kanker bij vrouwen onderwerpen die meer studie vereisen.. Lapp stelt dat we over een gebrek aan libido, oestrogeen vervangers en osteoporose nog lang niet voldoende weten.

Klimas vat het heel treffend samen: naar aanleiding van wat we in de praktijk tegenkomen, vermoeden we heel veel, maar we weten niet hoe het daadwerkelijk zit. Er is nog niet voldoende onderzoek naar gedaan. Dit laat ons zitten met meer vragen dan antwoorden.” ■

Refenties volgen

REFERENTIES

1. Harlow BL, Signorello LB, Hall JE, Dailey C, Komaroff AL. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *AJM Am J Med* 1998;105(3A):94-99s.
2. Schacterle RS, Komaroff AL. A comparison of pregnancies that occur before and after the onset of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2003;164:401-404.
3. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, Chrousos GP, Gold PW. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin End Metab* 1991;73:1224-1234.
4. Crofford LJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:67-71.
5. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North AM* 2000;26:989-1002.
6. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ. Follicular phase hypothalamic-pituitarygonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:1526-1530.
7. Ali Gur, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R232-R238.
8. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Goldberg J. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* 2001;63(6):936-43.
9. Schacterle R, Milford EL, Komaroff AL. The frequency of HLA class II antigens in chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11(4):33-42.
10. Smith J, Fritz EL, Kerr JR, Cleare AJ, Wessely S, Matthey DL. Association of chronic fatigue syndrome with human leucocyte antigen class II alleles. *J Clin Pathol* 2005; 58(8):860-863.
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320(7251):1708-1712.

<http://www.cfids.org/special/reproductive.pdf>