

NHG-Standaard Amenorroë

Eerste herziening

Leusink GL, Oltheten JMT, Brugemann LEM, Belgraver A, Geertman JMA, Van Balen JAM. *Huisarts Wet* 2007;50(4):159-67.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording vervangen de NHG-Standaard Amenorroë (Huisarts Wet 1996;39:284-94 en Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts II. Utrecht: Bunge, 1996).

Inleiding

De NHG-Standaard Amenorroë geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van amenorroë: het niet optreden van menstrueel bloedverlies in de fertiele levensfase. Amenorroë kan worden onderscheiden in primaire en secundaire amenorroë. Secundaire amenorroë is meestal een onschuldig verschijnsel met een gunstige prognose: de ervaring leert dat de menstruele cyclus zich meestal spontaan herstelt zodat het natuurlijk beloop kan worden afgewacht. Slechts zelden heeft de amenorroë een pathologische oorzaak. Bij primaire amenorroë is de kans op pathologie iets groter.

Achtergronden

Begrippen

Amenorroë: het niet optreden van periodiek menstrueel bloedverlies in de fertiele levensfase.

Primaire amenorroë: uitblijven van de menarche tot na de 16e verjaardag.

Secundaire amenorroë: wanneer de menstruatie gedurende minimaal zes maanden uitblijft na aanvankelijk wél aanwezig te zijn geweest.

Functionele amenorroë: amenorroë ten gevolge van een stoornis in de hormonale regulatie van de cyclus, bij afwezigheid van organische afwijkingen.

Epidemiologie

Amenorroë wordt vooral geregistreerd bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15-44 jaar. De incidentie en prevalentie zijn in de leeftijdsgroep van 15-24 jaar respectievelijk 8,1 en 7,0 per 1000 vrouwen per jaar,¹ en in de leeftijdsgroep van 25-44 jaar respectievelijk 10,7 en 9,5 per 1000 vrouwen per jaar.

Pathofysiologie

Voor een normaal verlopende menstruele cyclus is een intact en goed functionerend endocrien reproductief systeem noodzakelijk. Dit systeem wordt gevormd door de hypothalamus, de hypofyse, de ovaria, de

uterus en de vagina. Kernen in de hypothalamus scheiden met tussenpozen gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) uit. GnRH zet de hypofysevoorkwab aan tot afgifte van follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH). Het FSH stimuleert in de ovaria de ontwikkeling van een van de aanwezige follikels tot Graafse follikel (de folliculaire fase van de cyclus). De Graafse follikel produceert toenemende hoeveelheden oestradiol die, wanneer de follikel rijp is, de hypofyse aanzetten tot massale afgifte van LH (de LH-piek). Daarop volgt de ovulatie. Onder invloed van LH groeit de lege follikel uit tot een corpus luteum, dat progesteron en oestradiol gaat produceren (de luteale fase). Bij uitblijven van een conceptie degenerereert het corpus luteum, dalen de concentraties oestrogenen en progesteron in het bloed en dissocieert het endometrium, waarna een menstruatie optreedt.

Indien het reproductieve endocriene systeem niet goed functioneert, kan amenorroë ontstaan. Daarbij onderscheidt men primaire en secundaire amenorroë.

Primaire amenorroë

Bij 95% van de Nederlandse meisjes vindt de menarche plaats tussen het 11e en het 15e jaar.² Indien de eerste menstruatie op 16-jarige leeftijd nog niet is opgetreden, is er sprake van primaire amenorroë. Primaire amenorroë kan veroorzaakt worden door alle factoren die secundaire amenorroë veroorzaken (zie hieronder), maar ook door chromosoomafwijkingen en congenitale afwijkingen van vagina, cervix, uterus of ovaria.³

Secundaire amenorroë

Secundaire amenorroë komt veel frequenter voor dan primaire amenorroë. Zij kan veroorzaakt worden door de volgende factoren.⁴

- **Uterien:** zwangerschap, syndroom van Asherman.
- **Ovarieel:** overgang, polycysteus-ovariumsyndroom,⁵ hormoonproducerende ovariumtumoren.
- **Hypofyse/hypothalamus:** lactatie, chronische aandoeningen (zoals diabetes mellitus, schildklierfunctiestoornissen of het syndroom van Cushing), beschadigingen van of tumoren in hypothalamus of hypofyse (bijvoorbeeld prolactinoom);
- **Medicamenteus:** vooral antipsychotica en in mindere mate antidepressiva kunnen

amenorroë veroorzaken.⁶ Ook kunnen zowel het gebruik van als het stoppen met hormonale anticonceptiva amenorroë doen optreden. Na het stoppen van orale anticonceptiva herstelt de cyclus zich in de regel binnen een half jaar spontaan.⁷ Na gebruik van de 'prikpil' kan het soms twee jaar duren voordat de cyclus zich hersteld heeft.⁸ Bij gebruik van een levonorgestrelbevattend spiraaltje herstelt de cyclus zich binnen enkele maanden na verwijderen van het spiraaltje.⁹

- **Functionele amenorroë:** bij afwezigheid van bovengenoemde oorzaken van amenorroë spreekt men van functionele amenorroë. Vanwege het frequent optreden van anovulatoire cycli in de eerste jaren na de menarche en de jaren voorafgaand aan de overgang komen perioden van functionele amenorroë of oligomenorroë in deze leeftijdsfasen regelmatig voor en kunnen zij in principe als fysiologisch worden beschouwd.¹⁰ Factoren die in verband gebracht worden met functionele amenorroë zijn psychische stress en belastende levensgebeurtenissen, langdurige of extreme lichamelijke inspanning en gewichtsschommelingen, diëtetische oorzaken en anorexia nervosa.¹¹ De ervaring leert dat het natuurlijk beloop van functionele amenorroë gunstig is.

Wijzigingen

- De standaard en noten zijn geactualiseerd op basis van recente literatuur; inhoudelijk zijn er geen belangrijke wijzigingen.

Kernboodschappen

- Het beloop van secundaire amenorroë is doorgaans gunstig. Het beleid kan daarom meestal afwachtend zijn. Goede voorlichting is hierbij van primair belang.
- Bij primaire amenorroë is er vaker sprake van onderliggende pathologie zoals een chromosomale of congenitale afwijking.
- Verwijzing naar de tweede lijn is aangevoelen bij kinderwens en bij een vermoeden dat de amenorroë een pathologische oorzaak heeft, zoals het syndroom van Asherman, het polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS) of een prolactinoom.

Richtlijnen diagnostiek

De menstruatie wordt wel gezien als teken van gezondheid, reiniging, vrouw-zijn, vruchtbaarheid en niet-zwanger zijn, maar ook als teken van zwakte en onreinheid en als een verstoring van het dagelijks leven (door bloeding, pijn en prikkelbaarheid). Analooq kan het uitblijven van de menstruatie zowel positieve als negatieve gevoelens oproepen. De huisarts dient zich bewust te zijn van het feit dat de beleving van amenorroe van persoon tot persoon kan verschillen.¹² Bij de vraagverheldering besteedt de huisarts aandacht aan eventuele ongerustheid, mogelijke kinderwens en bijkomende culturele en maatschappelijke normen ten aanzien van de menstruatie en wensen ten aanzien van onderzoek.

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Anamnese

De huisarts bepaalt aan de hand van de ingangsvraag of de klacht een primaire dan wel secundaire amenorroe betreft.

Bij patiënten met *primaire amenorroe* informeert de huisarts naar de volgende zaken.

- De ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken (borsten en pubis-beharing) (indien deze niet aanwezig zijn, kan dit wijzen op chromosomale en congenitale afwijkingen).
- Oorzaken voor secundaire amenorroe.

Bij patiënten met *secundaire amenorroe* informeert de huisarts naar de volgende zaken.

Menstruatiepatroon:

- de eerste dag van de laatste menstruatie;
- de regelmaat en de duur van voorafgaande cycli;
- de leeftijd waarop de menarche plaatsvond en het beloop van de menstruaties sindsdien.

Zwangerschap, kinderwens:

- de mogelijkheid dat de patiënt zwanger is;
- een recente abortus of bevalling en het geven van borstvoeding;
- een recente curettage;
- kinderwens;
- gebruik van anticonceptiemiddelen.

Factoren passend bij functionele amenorroe:

- stress en belangrijke life-events;
- een laag lichaamsgewicht, sterke gewichtsveranderingen of eetproblemen;
- intensieve sportbeoefening.

Overige symptomen van (hormonale) aandoeningen:

- acne, hirsutisme of adipositas (past bij polycysteus-ovariumsyndroom);¹³
- galactorroe, eventueel vergezeld van gezichtsveldstoornissen of hoofdpijn (past bij een prolactinosis);¹⁴
- de aanwezigheid van climacteriële klachten als opvliegers en vaginale droogheid (past bij een (vroegtijdige) overgang);
- chronische ziekten, zoals diabetes mellitus en schildklierfunctiestoornissen;
- gebruik van medicijnen, zoals antipsychotica en antidepressiva.

Lichamelijk onderzoek

Bij patiënten met primaire amenorroe let de huisarts op de aanleg van de genitalia externa, de doorgankelijkheid van het maagdenvlies en een eventuele haematocolpos (ophoping van bloed achter het maagdenvlies).³ De huisarts let tevens op de lengte,

de habitus en de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken (borsten, pubis-beharing).

De huisarts verricht een vaginaal toucher tenzij dit op bezwaren stuit, bijvoorbeeld omdat de patiënt maagd is. Hierbij let hij met name op de aanwezigheid van vergrote ovaria.¹⁵

Het verdere lichamelijk onderzoek wordt verricht op geleide van de anamnese:

- bij magere patiënten, patiënten bij wie het gewicht sterk veranderd is en patiënten met adipositas bepaalt de huisarts lengte en gewicht;
- bij patiënten met klachten over acne of hirsutisme beoordeelt de huisarts tevens het beharingspatroon en let hij op andere tekenen van virilisatie, zoals alopecia, seborroe, verlaging van de stem en vergroting van de clitoris.

Palpatie van de mammae en de tepels wordt bij klachten van galactorroe alleen aanbevolen indien deze enkelzijdig is.¹⁶

Aanvullend onderzoek

- *Zwangerschapstest*: indien zwangerschap anamnestic niet kan worden uitgesloten.
- *Echoscopie*: indien bij het lichamelijk onderzoek geen inwendig onderzoek verricht is, of indien de interpretatie van de bevindingen bij vaginaal toucher twijfels oproept en nadere informatie over de inwendige geslachtsorganen wenselijk wordt geacht.¹⁷ Bij patiënten met een intact hymen heeft abdominale echoscopie de voorkeur, bij de overige patiënten transvaginale echoscopie.
- *Progesteronbelastingtest*: bij patiënten ouder dan 16 jaar met primaire amenorroe, bij wie de lengtegroei, habitus en ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken normaal zijn en die geen afwijkingen tonen bij lichamelijk onderzoek.¹⁸ De test wordt bij voorkeur verricht met medroxyprogesteron (1 dd 10 mg gedurende 10 dagen). De test is positief indien binnen 7 dagen na het stoppen van de medicatie een onttrekkingsbloeding optreedt. Een positieve test wijst op de aanwezigheid van een uterus met functionerend endometrium dat onder oestrogene invloed staat en toont voorts aan dat de afvoer van bloed niet door abnormale anatomie verhinderd is.
- *FSH- en oestradiolbepaling*: bij patiënten met secundaire amenorroe en kinderwens ter uitsluiting van de overgang dient men FSH en oestradiol te laten bepalen. Bij een FSH > 20 IE/l en een oestradiol < 100 pmol/l is het waarschijnlijk dat de overgang is ingetreden.¹⁹

- *Prolactinebepaling*: deze wordt bij amenorroe alleen aangeraden als de huisarts een prolactinoom vermoedt, of om een prolactinoom uit te sluiten bij functionele amenorroe die langer dan één jaar bestaat. In verband met de grote biologische variatie is een tweede bepaling gewenst.²⁰
- *TSH-bepaling*: deze is alleen zinvol bij de aanwezigheid van meerdere klachten passend bij een afwijkende schildklierfunctie.²¹

Evaluatie

Op basis van de gegevens uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek maakt de huisarts de volgende overwegingen:

Primaire amenorroe

Indien bij een patiënt jonger dan 16 jaar de menarche nog niet heeft plaatsgevonden en de lengtegroei, de habitus en de secundaire geslachtskenmerken normaal zijn en afwijkingen bij lichamelijk onderzoek ontbreken, wordt het natuurlijk beloop afgewacht totdat de leeftijd van 16 jaar bereikt is.

Indien bij patiënten van 16 en 17 jaar met primaire amenorroe, bij wie de lengtegroei, habitus en ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken normaal zijn en die geen afwijkingen tonen bij lichamelijk onderzoek, de progesteronbelastingtest positief is, is een organische oorzaak van de amenorroe onwaarschijnlijk en wordt het natuurlijk beloop afgewacht totdat de leeftijd van 18 jaar bereikt is.

Bij primaire amenorroe dienen bovendien de onderstaande oorzaken van secundaire amenorroe te worden overwogen – met uitzondering van een vroegtijdig ingetreden overgang en het syndroom van Asherman.

Secundaire amenorroe

- *Syndroom van Asherman*: amenorroe die optreedt bij vrouwen die recent een curettage post abortum of post partum hebben ondergaan, kan te wijten zijn aan intra-uteriene adhesies.²²
- *Polycysteus-ovariumsyndroom*: wordt overwogen bij amenorroe die gepaard gaat met acne, hirsutisme of adipositas. Vaak is er een voorgeschiedenis van cyclusstoornissen en geleidelijk toenemend hirsutisme. Vergrote ovaria bij lichamelijk onderzoek of polycysteuze ovaria bij echoscopie ondersteunen de diagnose.²³ Indien het hirsutisme in relatief korte tijd is ontstaan, en zeker bij virilisatieverschijnselen, moet de mogelijkheid van een androgeenproducerende tumor in de bijnier of het ovarium worden overwogen.
- *Intreden van de overgang*: bij vrouwen in

de premenopauzale levensfase kan de amenorroe wijzen op het intreden van de overgang, hetgeen waarschijnlijker wordt naarmate de laatste menstruatie langer geleden is, de vrouw ouder is en er tevens climacteriële klachten zijn. Bij vrouwen jonger dan 40 jaar bij wie de hormoonstatus is bepaald in verband met kinderwens, wijst een verhoogd FSH in combinatie met een verlaagd serum oestradiol waarschijnlijk op een vroegtijdige overgang. Zij worden verwezen voor begeleiding naar de tweede lijn.²⁴

- *Hyperprolactinemie*: amenorroe die gepaard gaat met dubbelzijdige galactorroe wijst sterk in de richting van hyperprolactinemie.²⁵ Wanneer er tevens sprake is van gezichtsveldstoornissen en/of hoofdpijn, dan kan dit wijzen op een macroprolactinoom in de hypofyse. Galactorroe kan ook het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen of stimulatie van borsten of tepels. Indien de prolactinespiegel bij herhaling verhoogd is, wordt verwezen naar een endocrinoloog. Bij een normale prolactinespiegel kan een afwachtend beleid gevolgd worden: galactorroe herstelt vaak spontaan.
- *Chronische ziekte of medicijnen*: bij een patiënt met amenorroe die tevens lijdt aan een chronische ziekte of medicijnen gebruikt, beoordeelt de huisarts of deze een oorzakelijke rol kunnen spelen.
- *Functionele amenorroe*: indien bovengenoemde aanwijzingen voor organische oorzaken van secundaire amenorroe ontbreken, stelt de huisarts de diagnose functionele amenorroe. Recente stress, een laag lichaamsgewicht of sterke gewichtsveranderingen (met name gewichtsdaling) en intensieve sportbeoefening ondersteunen de diagnose.

Richtlijnen beleid

De huisarts kan de meeste patiënten met amenorroe zelfstandig begeleiden. Het accent ligt daarbij op voorlichting die toegesneden is op de situatie van de patiënt. De verschillende categorieën worden hierna achtereenvolgens besproken.

Voorlichting en advies

- *Uitblijven van de menarche*: de huisarts informeert patiënten jonger dan 18 jaar bij wie op grond van bovenstaande evaluatie een afwachtend beleid gerechtvaardigd is, over de fysiologische spreiding van de leeftijd waarop de menarche optreedt. Daarbij moet men benadrukken dat de ontwikkeling van borsten en schaamhaar een gunstig teken is. Pas als de menarche op 18-jarige leeftijd nog steeds is uitgebleven, is er reden om verder onderzoek

te doen naar de aanwezigheid van chromosoomafwijkingen of een polycysteus-ovariumsyndroom. Voorlopig kan rustig worden afgewacht.

- *Zwangerschap*: als er sprake is van een zwangerschap gaat de huisarts na of deze gewenst is. Voor het beleid bij gewenste zwangerschap wordt verwezen naar de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode.
- *Polycysteus-ovariumsyndroom*: als er aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van een PCOS legt de arts uit dat de amenorroe vermoedelijk te wijten is aan een functiestoornis van de eierstokken, waardoor deze te veel mannelijke geslachtshormonen produceren. Indien er geen verdere klachten zijn, is therapie niet noodzakelijk. Er zijn aanwijzingen dat afvallen leidt tot verbetering van het menstruatietraject bij patiënten met een PCOS die overgewicht hebben.²⁶ De aandoening gaat vaak gepaard met een verminderde vruchtbaarheid. Adviseer patiënten daarom de eerste zwangerschap (indien mogelijk en gewenst) niet te lang uit te stellen. Verwijzing naar de specialist kan noodzakelijk blijken.
- *Intreden van de overgang*: aan patiënten bij wie op grond van hun leeftijd gedacht moet worden aan het intreden van de overgang, geeft de huisarts uitleg over de fysiologische spreiding van de leeftijd waarop deze intreedt. Om met zekerheid van het intreden van de overgang te kunnen spreken moet de laatste menstruatie ten minste een jaar geleden zijn. Vrouwen met een vroegtijdige overgang hebben een verhoogd risico op osteoporose. Geef deze patiënten daarom leefstijladviezen ter preventie van osteoporose en ga na of er aanvullende risicofactoren voor osteoporose zijn en een indicatie voor botdichtheidsmeting.²⁷ Bij een verlaagde botdichtheid zal de huisarts samen met de patiënt een zorgvuldige afweging moeten maken tussen de voor- en nadelen van hormonale substitutietherapie. Instrueer de patiënt dat zij bij fractures in de toekomst contact opneemt (in dit geval is er namelijk een extra verhoogd risico op osteoporose).
- *Medicatie die amenorroe kan veroorzaken*: de huisarts weegt samen met de patiënt de voor- en nadelen van medicatiewijziging tegen elkaar af. Aangezien amenorroe onschuldig is, is het aanpassen van bestaande medicatie niet per se noodzakelijk.
- *Functionele amenorroe*: de huisarts legt uit dat diverse psychische en lichamelijke factoren de menstruele cyclus beïnvloeden. Veel voorkomende oorzaken

zijn stress, een laag lichaamsgewicht of recente vermagering en intensieve sportbeoefening, maar de oorzaak is lang niet altijd duidelijk. Amenorroe is onschadelijk en behoeft geen behandeling, ook niet als deze is ontstaan na het stoppen van pilgebruik. De ervaring leert dat de menstruele cyclus zich na verloop van tijd vrijwel altijd spontaan herstelt. Indien stress of gewichts- of eetproblemen een belangrijke rol spelen, biedt de huisarts begeleiding aan. Als de amenorroe het gevolg is van intensieve sportbeoefening kunnen eventueel voedingsadviezen en adviezen de sportbeoefening te verminderen gegeven worden.²⁸ Voorts wijst de huisarts er op dat de amenorroe niet betekent dat de patiënt niet zwanger kan worden en dat het raadzaam is indien nodig voorbehoedmiddelen te (blijven) gebruiken. Amenorroe vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van orale anti-conceptiva.

In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrieven Wachten op de eerste menstruatie. Als de menstruatie wegblijft of Polycysteus-ovariumsyndroom meegeven.

Medicamenteuze behandeling

Een oorzakelijke medicamenteuze therapie van amenorroe is niet voorhanden. Indien de patiënt er waarde aan hecht met enige regelmaat te menstrueren, kan met *orale anticonceptiva* een kunstmatige cyclus worden geïnduceerd, maar men moet zich realiseren dat deze behandeling het natuurlijk herstel maskeert. Voor het routinematig voorschrijven van hormoonpreparaten ter preventie van het endometriumcarcinoom ontbreekt vooralsnog voldoende bewijs.²⁹

Bij patiënten met een polycysteus-ovariumsyndroom kan acne behandeld worden conform de NHG-Standaard Acne. Op grond van de huidige kennis wordt het gebruik van cyproteronacetaat/ethinyloestradiol bij overmatige beharing bij patiënten met een PCOS niet aangeraden.³⁰

Controles en verder aanvullend onderzoek

- *Uitblijven van de menarche*: indien de menarche alsnog spontaan plaatsvindt, zijn geen verdere controles noodzakelijk. Bij het uitblijven van de menarche wordt bij het bereiken van de 16-jarige leeftijd een progesteronbelastingtest verricht, bij het bereiken van de 18-jarige leeftijd verwijst men de patiënt voor nader onderzoek.
- *Medicatie die amenorroe kan veroorzaken*: de huisarts controleert patiënten bij wie medicatie mogelijk de oorzaak was van de amenorroe zes maanden na de medi-

catiewijziging, om te beoordelen of deze effect heeft gehad.

- *Functionele amenorroe*: bij patiënten met functionele amenorroe zonder kinderwens vindt een jaar na de laatste menstruatie een controle plaats, tenzij de menstruaties eerder weer op gang komen. De arts verricht dan een prolactinebepaling (zie *Aanvullend onderzoek*). Indien de prolactinespiegel bij herhaling verhoogd is en de patiënt geen medicatie gebruikt die daarvoor verantwoordelijk kan zijn, wordt zij verwezen naar de tweede lijn. Geeft een tweede bepaling een normale uitslag te zien, dan wordt opnieuw een jaar afgewacht.

Consultatie/verwijzing

De huisarts verwijst naar de *kinderarts* of naar de *gynaecoloog*:

- patiënten van 14 of 15 jaar bij wie de menarche nog niet heeft plaatsgevonden en de lengtegroei, de habitus of de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken abnormaal verlopen, of bij wie afwijkingen bij lichamelijk onderzoek worden aangetroffen.³¹

De huisarts verwijst naar de *gynaecoloog*:

- patiënten met primaire amenorroe en een negatieve progesteronbelastingtest;¹⁸
- patiënten van 18 jaar of ouder met primaire amenorroe;
- patiënten bij wie er aanwijzingen zijn voor een polycysteus-ovariumsyndroom en die een kinderwens hebben of behoefte hebben aan meer diagnostische zekerheid;
- patiënten bij wie de huisarts het syndroom van Asherman vermoedt;
- patiënten met kinderwens bij wie waarschijnlijk sprake is van een vroegtijdige overgang;
- patiënten met kinderwens bij wie tot tweemaal toe een verhoogde prolactinewaarde werd vastgesteld die niet aan het gebruik van geneesmiddelen kan worden toegeschreven;
- patiënten met kinderwens en met functionele amenorroe die na een jaar niet spontaan hersteld is;³²
- patiënten met functionele amenorroe die na twee jaar niet spontaan hersteld is (en die nadere diagnostiek wensen).

De huisarts verwijst naar de *endocrinoloog*:

- patiënten bij wie tot tweemaal toe een verhoogde prolactinewaarde werd vastgesteld die niet aan het gebruik van geneesmiddelen kan worden toegeschreven.

Totstandkoming

In maart 2006 begon een werkgroep bestaande uit vijf huisartsen met de herziening van de NHG-

Standaard Amenorroe. De werkgroep bestond uit de volgende leden: A. Belgraver, huisarts te Soest en als docent verbonden aan de huisartsopleiding, Universitair Medisch Centrum Utrecht, L.E.M. Brügemann, huisarts te Amsterdam, J.M.A. Geertman, huisarts in ruste, dr. G.L. Leusink, huisarts en directeur van het Diagnostisch Centrum Den Bosch, en J.M.T. Oltheten, huisarts te Noordwijk. Door de werkgroepleden is geen belangenverstrengeling gemeld.

In oktober 2006 werd commentaar op de conceptstandaard ontvangen van een aantal referenten, te weten: W. Lemmen en A. de Boer-Fleischer, huisartsen; dr. H.R. Franke, dr. P. van Zonneveld en dr. Y.M. van Kasteren, gynaecologen; dr. M.O. van Aken, internist-endocrinoloog; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Genesmiddelenbulletin*; dr. J.J.H. Hens, klinisch chemicus; J.J.M. Delemarre en L.J. Meijer, namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS); drs. A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog namens het College voor Zorgverzekeringen; en J. Engeldorp Gastelaars, apotheker namens het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In december 2006 werd de conceptstandaard met enkele kleine wijzigingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De werkgroep werd begeleid door J.A.M. van Balen, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1

Incidentie en prevalentie van amenorroe

De incidentie van amenorroe in de huisartspraktijk is, over alle leeftijdsgroepen berekend, 3,6 per 1000 vrouwen per jaar; de prevalentie is 4,8 [Van der Linden 2004]. In de Nijmeegse continue morbiditeitsregistratie (CMR) is de incidentie van amenorroe lager: 1,3 per 1000 vrouwen per jaar over alle leeftijdscategorieën, en respectievelijk 1,5 en 2,2 in de leeftijdscategorieën 15-24 en 25-44 jaar [Van de Lisdonk 2003]. Mogelijke redenen voor deze lagere incidentie zijn dat de CMR alleen amenorroe registreert die langer duurt dan 6 maanden en dat amenorroe bij een onderliggende aandoening (bijvoorbeeld anorexia nervosa) niet apart geregistreerd wordt, wat tot onderregistratie kan leiden.

Volgens het Transitieproject eindigt 7,2% van de episodische 'amenorroe' in de diagnose zwangerschap [Okkes 1998]. Na de symptoomdiagnose amenorroe (47,6%) is zwangerschap daarmee de meest voorkomende einddiagnose bij de klacht amenorroe. Ook angst voor zwangerschap (6,9%) en de vraag of er sprake is van zwangerschap (6,9%) blijken bij het raadplegen van de huisarts regelmatig een rol te spelen. In 4,7% van de gevallen wordt de diagnose 'menopauze' gesteld. Bij deze cijfers dient de kanttekening gemaakt te worden dat 'functionele amenorroe', polycysteus-ovariumsyndroom, vroegtijdige overgang en hyperprolactinemie niet als zelfstandige ICPC-codes gecodeerd kunnen worden.

Noot 2

Menarche

De gemiddelde leeftijd waarop in Nederland de menarche plaatsvindt is 13,37 jaar. De standaarddeviatie bedraagt 1,07 jaar [Van Houten 2005].

Noot 3

Oorzaken van primaire amenorroe

Er zijn weinig gegevens over het voorkomen van de verschillende oorzaken voor primaire amenorroe. Een oud onderzoek naar de verschillende oorzaken van primaire amenorroe bij patiënten

verwezen naar een tertiair centrum liet de volgende percentages van de verschillende oorzaken zien [Reindollar 1981]:

- chromosoomafwijkingen: 29%;
- congenitale afwijkingen van uterus, cervix of vagina: 18%;
- 46,XX gonadale dysgenese: 14%;
- fysiologisch late puberteit: 14%;
- polycysteus-ovariumsyndroom: 7%;
- functionele amenorroe (gewichtsverlies, anorexia): 2%;
- androgeenongevoeligheidssyndroom: 1%.

De belangrijkste congenitale afwijkingen zijn aplasie van de vagina of uterus, een transvers vagina septum en een hymen imperforatus (deze afwijkingen geven haematocolpos of haematometra en cyclische buikpijn bij een volledig normale puberteitsontwikkeling). De belangrijkste chromosoomafwijking is het syndroom van Turner (korte lengte).

Noot 4

Oorzaken van secundaire amenorroe

In een onderzoek onder patiënten verwezen naar de tweede lijn met een secundaire amenorroe (ten minste 6 maanden durend, 262 patiënten) vond men de volgende percentages oorzaken: polycysteus-ovariumsyndroom 28%; vroegtijdige overgang 10%; hyperprolactinemie 13%; syndroom van Asherman 7,0% [Reindollar 1986]. Bij 34% van de patiënten was sprake van functionele amenorroe.

De hoofdstuk onderscheidt de oorzaken van secundaire amenorroe naar het niveau van de stoornis, en noemt amenorroe door geneesmiddelengebruik en functionele amenorroe apart omdat deze niet duidelijk in een niveau onder te brengen zijn. De werkgroep realiseert zich dat er discussie mogelijk is over deze indeling, maar heeft deze vooral bedoeld om een lange opsomming van diverse oorzaken te voorkomen.

Noot 5

Etiologie van het polycysteus-ovariumsyndroom

De pathofysiologische grondslag van het PCOS is onbekend. Belangrijke karakteristieken zijn hyperandrogenisme, stoornissen in de gonadotrofine-huishouding en insulineresistentie [Guzick 2004]. Hyperandrogenisme bij patiënten met PCOS gaat gepaard met verhoogde waarden van testosteron en andere androgenen zoals dehydro-epiandrosteron (DHEA) [Hoyt 2004]. Deze veroorzaken stoornissen in de gonadotrofines: androgenen worden in het perifere vetweefsel omgezet in oestrogenen, die op hun beurt de aanmaak van LH stimuleren en de secretie van FSH remmen. Verhoogde LH-spiegels stimuleren vervolgens de thecacellen van de ovaria tot de aanmaak van androgenen. Verlaagde FSH-spiegels resulteren in anovulatie.

Hyperinsulinemie komt vaker voor bij patiënten met PCOS, onafhankelijk van het gewicht [Dunaif 1999]. Ook het metabool syndroom komt vaker voor bij patiënten met PCOS [Glueck 2005, Coviello 2006, Dokras 2005]. Routinematig bloedonderzoek naar het serumglucosegehalte en het lipidspectrum bij patiënten met PCOS wordt niet aanbevolen.

Noot 6

Geneesmiddelen

De literatuur vermeldt dat amenorroe kan optreden bij gebruik van de volgende geneesmiddelen [Aronson 2006, Schlechte 2003, Luciano 1999, Leung 2004, Verhelst 2003]:

- antipsychotica (zoals haloperidol, fenothiazinen, butyrofenonen, risperidon en clozapine);
- antidepressiva (zoals SSRI's, MAO-remmers en in mindere mate tricyclische antidepressiva);
- anti-emetica (zoals metoclopramide en domperidon);
- oestrogenen en hormonale anticonceptiva (orale anticonceptiva geven alleen kortdurend amenorroe);
- orale corticosteroiden in hoge dosering, opi-

aten, amfetaminen, cimetidine, oudere anti-hypertensiva (zoals methyl dopa), isoniazide, anti-oestrogenen (zoals tamoxifen) en cytostatica (zoals cyclofosfamide).

De genoemde geneesmiddelen kunnen op verschillende wijzen (bijvoorbeeld door blokkade van de dopaminereceptor of remming van de dopamineafgifte) de prolactinespiegel verhogen en daardoor amenorroe veroorzaken. De verhoging is mild (0,6 tot 5 IE/l) en verdwijnt na het stoppen van de medicatie.

Noot 7

Amenorroe na het stoppen van hormonale anticonceptie

Een prospectief onderzoek naar cyclusherstel bij vrouwen na het stoppen met orale anticonceptiva (n = 175) vergeleken met een controlegroep die nooit OAC gebruikte had (n = 284) laat zien dat bij 58% van de vrouwen de eerste cyclus gelijk ovulatoir is [Gnoth 2002]. In dit onderzoek bleek de cyclus aanvankelijk wel vaak langer te zijn: bij 22% van de vrouwen die gestopt waren, duurde zij langer dan 35 dagen. Het verschil in cyclusduur hield de eerste 6 maanden aan. Slechts 10% van de vrouwen in deze groep had een anovulatoire eerste cyclus en minder dan 2% had meer dan 3 maanden amenorroe (vergeleken met 0% in de controlegroep).

Ook in een retrospectief onderzoek bij 680 vrouwen (300 vrouwen die geen OAC gebruikten en 380 vrouwen die stopten met OAC) was het aantal vrouwen met postpilamenorroe klein: 2% van de vrouwen die gestopt waren met OAC had een cyclus langer dan 70 dagen (vergeleken met 0% in de controlegroep) [Duijkers 2005]. Dit onderzoek vond overigens geen significant verschil in de duur van de eerste cyclus na het stoppen met OAC: de eerste en tweede cyclus duurden 29 dagen bij vrouwen die geen OAC gebruikten, tegen 30 en 29 dagen bij vrouwen die gestopt waren.

De lage incidentie van amenorroe na stoppen met de pil maakt postpilamenorroe als aparte ziekte-entiteit (zoals zij in het verleden wel benoemd is) onwaarschijnlijk.

Noot 8

Amenorroe ten gevolge van de 'prikpil'

Amenorroe is aanwezig bij 50% van de vrouwen na 1 jaar gebruik van medroxyprogesteron paren-teraal. Van de vrouwen die het middel langer dan 1 jaar gebruikten, menstrueert 75% niet meer [Kaunitz 1998]. Van de vrouwen die vanwege een kinderwens stopten met de prikpil, was 50% zwanger binnen 10 maanden na de laatste injectie. Bij een klein percentage van deze vrouwen echter was de fertiliteit 18 maanden na de laatste injectie nog niet hersteld. Pas 24 maanden na stoppen van de prikpil is de fertiliteit van prikpil-gebruiksters vergelijkbaar met degenen die OAC of een IUD gebruikten [Phillips 2001].

Noot 9

Amenorroe ten gevolge van het levonorgestrelbevattende spiraaltje

Bij circa een derde van de vrouwen treedt amenorroe op bij gebruik van een levonorgestrelbevattende spiraaltje [Jensen 2005]. De plasmaconcentraties levonorgestrel zijn echter laag en de meerderheid van de gebruiksters heeft normale ovulatoire cycli. Binnen één tot drie maanden na verwijdering van het spiraaltje zijn de morfologie en de functie van het endometrium weer hersteld. Het percentage vrouwen dat zwanger wordt na verwijderen van het spiraal is na een jaar vergelijkbaar met het percentage dat zwanger wordt bij gebruik van het koperhoudende spiraaltje [French 2004].

Noot 10

Fysiologische cyclusstoornissen

Blijkens een inmiddels klassiek vragenlijstonderzoek komen cyclusstoornissen, waaronder amenorroe, frequent voor in de eerste vijf tot zeven

jaar na de menarche en in de laatste zes tot acht jaar voor de menopauze [Trelor 1967].

Noot 11

Etiologie van functionele amenorroe

De etiologie van functionele amenorroe is niet duidelijk. Aangenomen wordt dat zij ontstaat door een remmende invloed op de GnRH-secretie, waardoor de menstruele cyclus niet op gang komt [Perkins 1999]. Men veronderstelt dat amenorroe verband kan houden met psychische aandoeningen, (excessieve) sportbeoefening en gewichtsveranderingen. Er is een duidelijk verband aangetoond tussen amenorroe en eetstoornissen als anorexia nervosa en boulimie, maar ook bij patiënten met andere psychiatrische aandoeningen, zoals stemmings- en angststoornissen, komt amenorroe meer voor dan in de algemene populatie [Verri 1998]. Amenorroe komt daarnaast veel voor bij vrouwen die intensief sport beoefenen, en dan vooral bij duursporten en sporten waarbij een laag lichaamsgewicht belangrijk is (turnen, ballet, langeafstandlopen) [Torstveit 2005, Beals 2002]. Ook gewichtsafname door bijvoorbeeld een streng dieet kan leiden tot amenorroe [Koebnick 1999].

Er zijn weinig gegevens over het natuurlijke beloop van functionele amenorroe. Er zijn enkele gegevens over het beloop op lange termijn bij patiënten met amenorroe die verwezen waren naar de tweede lijn: in een onderzoek waarin 93 patiënten gemiddeld ruim 8 jaar gevolgd werden, was na deze periode bij 71% het menstruatiep patroon hersteld [Falsetti 2002]. In een ander onderzoek werd na gemiddeld 10 jaar een herstel van de menstruatie bij ruim 60% van de patiënten gezien [Perkins 2001]. Preciezer gegevens over de termijn waarop de cyclus zich herstelt heeft, zijn niet voorhanden. De ervaring in de eerste lijn bij patiënten met functionele amenorroe leert echter dat de menstruele cyclus zich na verloop van tijd vrijwel altijd spontaan herstelt.

Noot 12

Beleving van amenorroe

De beleving van amenorroe lijkt in belangrijke mate te veranderen met de levensfase waarin de vrouw verkeert. Culturele en maatschappelijke normen spelen daarbij een rol.

In de adolescentie zal het uitblijven van de menarche eerder gepaard gaan met gevoelens van tekortschieten als vrouw, en het uitblijven van voorheen wél aanwezige menstruaties met angst voor zwangerschap of ziekte. Bij volwassenen staat, naast de angst voor zwangerschap of ziekte, de angst voor onvruchtbaarheid of voor een vroege overgang meer op de voorgrond. In de premenopauze wordt het uitblijven van de menstruatie veeleer beleefd als teken van veroudering (onvruchtbaarheid, lichamelijke ongemakken) en kan de onberekenbaarheid van het menstruatiepatroon problemen geven. De premenopauze vrouw ziet echter ook positieve kanten aan het uitblijven van de menstruatie, onder andere het gemak bij sporten en op vakantie, en het weg blijven van menstruatiepijn.

Er is weinig bekend over de normen en waarden binnen allochtone bevolkingsgroepen ten aanzien van de menstruatie en het uitblijven daarvan. Daardoor is het voor de huisarts vaak lastig om zich een beeld te vormen van de consequenties van amenorroe voor het dagelijks leven, de relaties, het zelfbeeld, het lichaamsbeeld en de seksualiteit van allochtone vrouwen.

Noot 13

Symptomatie van het polycysteus-ovariumsyndroom

Acne, hirsutisme en adipositas kunnen wijzen op de aanwezigheid van een PCOS. In 70% van de gevallen gaat het PCOS gepaard met hirsutisme, en in 47% met obesitas [Legro 1998]. Het PCOS kan echter ook voorkomen bij vrouwen met een normaal of laag lichaamsgewicht. Van de vrouwen met PCOS is 88% onvruchtbaar [Hoyt 2004].

Noot 14**Symptomatologie van hyperprolactinemie**

Wanneer secundaire amenorroe gepaard gaat met galactorroe is er in driekwart van de gevallen sprake van hyperprolactinemie [Dajavan 1978]. Anderzijds hoeft hyperprolactinemie niet gepaard te gaan met het klinische symptoom galactorroe: bij 40% van de patiënten met primaire amenorroe op basis van een prolactinoom en bij 28% van de patiënten met secundaire amenorroe op basis van een prolactinoom ontbrak dit symptoom [Schlechte 1980]. Gezichtsveldstoornissen, hoofdpijn en neurologische symptomen kunnen optreden bij een macroprolactinoom [Leung 2004].

Noot 15**Vaginaal toucher**

Het nut van een vaginaal toucher bij patiënten met secundaire amenorroe is onduidelijk: er zijn immers geen aanlegstoornissen meer te verwachten. In een enkel geval zou de huisarts een vergroot ovarium kunnen vinden, hetgeen een aanwijzing vormt voor het polycysteus-ovariumsyndroom [Heineman 2004, Van Houten 2005]. De grootte van de ovaria bij het PCOS kan uiteenlopen van normaal tot sterk vergroot. Het klinische beeld is onafhankelijk van de grootte van de ovaria.

Noot 16**Palpatie van de mammae**

Galactorroe door hormonale stoornissen treedt in principe dubbelzijdig op. Enkelzijdige galactorroe wijst op een lokale borstafwijking.

Noot 17**Echoscopie**

Bij primaire en secundaire amenorroe kan echoscopie informatie opleveren over de inwendige geslachtsorganen, bijvoorbeeld over het bestaan van congenitale afwijkingen of van een polycysteus-ovariumsyndroom. Echoscopisch zijn polycysteuse ovaria te herkennen als vergrote ovaria met voornamelijk subcorticaal gelegen cysten en een in volume toegenomen, echodens stroma. Recent werd in een consensusdocument vastgelegd dat van polycysteuse ovaria gesproken kan worden indien bij transvaginale echoscopie 12 of meer follikels van 2-9 mm in diameter aangetoond kunnen worden óf het volume van het ovarium groter is dan 10 cm³ [Balen 2003]. Transabdominale echoscopie kan de diagnose PCOS ondersteunen, maar is onvoldoende betrouwbaar voor het stellen van de diagnose.

Noot 18**Progesteronbelastingtest**

De uitslag van deze test is mede afhankelijk van de soort en hoeveelheid toegediend progesteron. De test wordt bij voorkeur verricht met medroxyprogesteron (1 dd 10 mg gedurende 10 dagen) [Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor zorgverzekering 2003]. Ook andere doseringen medroxyprogesteron worden wel geadviseerd (3 dd 5 mg gedurende 5-10 dagen), evenals het gebruik van progestagenen (norethisteron 3 dd 5 mg gedurende 10 dagen) [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2006, Van Houten 2005]. De progesteronbelastingtest wordt alleen aanbevolen bij patiënten met primaire amenorroe die ouder zijn dan 16 jaar. Indien het niet lukt patiënten jonger dan 16 jaar bij wie de menarche nog niet heeft plaatsgevonden op een andere manier gerust te stellen, kan de test ook bij hen worden verricht. Een negatieve test vormt een aanwijzing voor een organische oorzaak van de primaire amenorroe en vereist nadere evaluatie door de gynaecoloog. Hoewel sommigen het gebruik van de progesteronbelastingtest ook aanbevelen om te differentiëren tussen organische en functionele oorzaken van secundaire amenorroe, wordt uit de

literatuur onvoldoende duidelijk of de test daarvoor geschikt is. Daar aanlegstoornissen reeds onwaarschijnlijk zijn op grond van het feit dat de patiënt reeds eerder gemenstrueerd heeft, geeft de test in het beste geval een aanwijzing voor de mate van oestrogene stimulatie, waarbij het uitblijven van een onttrekkingsbloeding kan wijzen op ovarieel falen. De sensitiviteit en de specificiteit van de test zijn echter niet groot. Weliswaar wordt het uitblijven van een onttrekkingsbloeding waarschijnlijk naarmate de oestrogeenspiegels lager zijn, maar er is een grote overlap tussen de oestrogeenspiegels van patiënten mét en patiënten zonder bloeding [Shangold 1991]. Geen enkel niveau van de oestrogeenspiegel voorspelt het optreden dan wel uitblijven van een onttrekkingsbloeding, want ook langdurige endometriumstimulatie door lage oestrogeenspiegels is voldoende om na de progesteronbelastingtest een onttrekkingsbloeding te veroorzaken. Voor een betrouwbare differentiatie tussen organische en functionele oorzaken van secundaire amenorroe lijkt de test dan ook niet geschikt. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten met een curettage of andere intra-uteriene ingreep in de anamnese: bij hen vormt een negatieve uitslag een belangrijke verdere aanwijzing voor de aanwezigheid van het syndroom van Asherman. Om arbitraire redenen beveelt deze standaard evenwel aan iedereen met een dergelijke voorgeschiedenis te verwijzen.

Noot 19**Bepaling van FSH en oestradiol**

Bij patiënten met kinderwens is het voor de voorlichting en verdere begeleiding van belang de diagnose 'vroegtijdige overgang' zo snel mogelijk te stellen: ook bij vrouwen met een vroegtijdige overgang kan namelijk nog in 5 tot 10% van de gevallen een zwangerschap tot stand komen [Van Kasteren 2000]. Er is daarom voor gekozen vrouwen met kinderwens al bij een FSH > 20 IE/l te verwijzen naar de tweede lijn voor verdere begeleiding. Bij een FSH > 20 IE/l en een serumoestradiol < 100 pmol/l (bepaling van het oestradiol is van belang om een toevallige FSH-verhoging ten gevolge van een LH-piek bij een ovulatie uit te sluiten) is een vroegtijdige overgang waarschijnlijk [Van Kasteren 1999]. De diagnose 'vroegtijdige overgang' kan met een grote mate van zekerheid gesteld worden bij een FSH > 40 IE/l (in combinatie met een oestradiol < 100 pmol/l) [Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2001]. Precieze cijfers over de sensitiviteit en specificiteit van de FSH-bepaling in combinatie met een oestradiolbepaling voor het vaststellen van een vroegtijdige overgang zijn niet bekend. Wel is bekend dat het FSH-gehalte bij normaal fertiele vrouwen geleidelijk oploopt met de leeftijd [Broekmans 1998]. Waarden tussen de 10 en 20 IE/l kunnen soms voorkomen, maar waarden hoger dan 20 IE/l zijn zeldzaam. Vrouwen met een chemotherapie, radiotherapie of oöfrectomie bij maligniteiten in de voorgeschiedenis, en vrouwen met chromosoomafwijkingen, een doorge maakte ernstige PID, auto-immuunziekten zoals de ziekte van Addison en enzymdeficiënties zoals galactosemie, hebben een verhoogd risico op een vroegtijdige overgang. Bij hen is een FSH > 10 in combinatie met een serumoestradiol < 100 pmol/l al een gereede aanwijzing op een vroegtijdige intredende overgang. Vrouwen met kinderwens bij wie de diagnose 'vroegtijdige overgang' is vastgesteld, kunnen voor ondersteuning terecht bij de patiëntenvereniging voor vruchtbaarheidsproblematiek Freya (tel. (024) 645 10 88; <http://www.freya.nl>). Bij vrouwen jonger dan 40 jaar met climacteriële klachten die geen kinderwens hebben, is een FSH- en oestradiolbepaling in principe niet nodig. Indien de vrouw echter meer zekerheid wil hebben of zij al dan niet in de overgang is, kan de huisarts eventueel overwegen het FSH en oestradiol te bepalen.

Noot 20**Bepaling van de prolactinespiegel**

Omdat een prolactinoom in de huisartsenpraktijk zelden voorkomt en amenorroe vaak spontaan herstelt, wordt het routinematig bepalen van de prolactinespiegel bij alle patiënten met amenorroe niet aanbevolen. Indien de amenorroe na een jaar nog niet hersteld is, is de kans op een prolactinoom groter en lijkt een prolactinebepaling wél te rechtvaardigen te zijn. Daarnaast is het bestaan van galactorroe een indicatie voor het bepalen van de prolactinespiegel. De secretie van prolactine vindt pulsatief plaats, gemiddeld 14 keer per 24 uur. De gemiddelde prolactinespiegel in het serum van volwassenen bedraagt 0,24 IE/l. Als bovengrens wordt 0,5 IE/l gehanteerd (dit komt overeen met 20 µg/l, de eenheid die in het verleden vaak door laboratoria werd gebruikt) [Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor zorgverzekering 2003]. In verband met de grote biologische variatie is een tweede bepaling gewenst (liefst 's ochtends tussen 8 en 10 uur vanwege het dag-en-nachtritme). Het is niet precies bekend hoe sensitief en specifiek de prolactinebepaling is voor het bestaan van een prolactinoom. Hyperprolactinemie komt voor bij 0,4% van de normale bevolking en 9% van de vrouwen met amenorroe [Luciano 1999]. Microadenomen gaan meestal gepaard met een prolactineconcentratie van 1,0-4,0 IE/l. Bij een prolactinespiegels hoger dan 6 IE/l is een macroprolactinoom (een prolactinoom met een diameter groter dan 10 mm) waarschijnlijk [Schlechte 2003]. Indien de prolactineconcentratie bij herhaling binnen de norm is, dan is het vóórkomen van een prolactinoom vrijwel uitgesloten. In uitzonderlijke gevallen vindt men bij patiënten met een zeer hoge prolactineconcentratie in het serum toch een normale uitslag (het *high-dose hook effect*) [St-Jean 1996]. In dergelijke gevallen is er meestal een zeer groot macroprolactinoom aanwezig, leidend tot andere symptomen zoals gezichtsveldstoornissen of oftalmoplegie. Neem daarom bij een blijvend vermoeden van een (macro)prolactinoom contact op met de laboratoriumspecialist om dit uit te sluiten. Wanneer andere oorzaken van hyperprolactinemie, zoals zwangerschap, nierfunctiestoornissen, medicatie en hypothyreoïdie, zijn uitgesloten, dient men een MRI van de hersenen te maken om vast te stellen of er sprake is van een prolactinoom.

Noot 21**Bepaling van de schildklierfunctie**

Amenorroe kan een symptoom zijn van zowel hypo- als hyperthyreoïdie [Van Houten 2005, Heineman 2004]. In de huisartsenpraktijk is routinematig onderzoek naar de aanwezigheid van schildklierfunctiestoornissen ter verklaring van amenorroe echter weinig zinvol. Bij hyperthyreoïdie is amenorroe een laat symptoom, zodat mag worden aangenomen dat patiënten met deze aandoening de huisarts in eerste instantie met andere klachten raadplegen.

Noot 22**Syndroom van Asherman**

Het syndroom van Asherman is een zeldzame complicatie van een curettage [Wieringa-de Waard 2002, Westendorp 1998]. Bij het syndroom van Asherman zijn de wanden van het cavum uteri geheel of gedeeltelijk met elkaar vergroeid. Dit kan recidiverende miskramen en afvloedebelemmeringen bij de menstruatie tot gevolg hebben (met amenorroe, dysmenorroe of cryptomenorroe, gecombineerd met cyclische pijnklachten). Vrouwen die een tweede keer curetteerd moeten worden omdat de eerste curettage incompleet bleek te zijn, blijken een extra risico op het syndroom van Asherman te hebben.

Noot 23**Diagnose van het polycysteus-ovariumsyndroom**

Er is geen consensus over de diagnostische

criteria voor het polycysteus-ovariumsyndroom. Een praktische, klinische definitie op grond van de National Institutes of Health-conferentie in 1990 wordt vaak gebruikt en definieert PCOS als chronische anovulatie en (klinische en/of biochemische) tekenen van hyperandrogenisme bij uitsluiting van andere oorzaken. In 2003 werd een nieuwe definitie voorgesteld waarbij om tot de diagnose PCOS te komen moet worden voldaan aan minimaal twee van de volgende criteria: anovulatie, biochemische of uitwendige kenmerken van hyperandrogenisme (zonder andere oorzaken), polycysteuze ovaria [Balen 2003]. Bepalingen van hormoonspiegels (LH, LH/FSH-ratio, testosteron) worden niet aangeraden in de eerste lijn omdat de interpretatie van de uitslagen complex is [Legro 1998].

Noot 24

Vroegtijdige overgang

Bij ongeveer één op de duizend vrouwen treedt de overgang in voor het 30e jaar, en bij één op de honderd voor het 40e jaar [Van Kasteren 2000]. Een vroegtijdige overgang kan worden veroorzaakt door chemotherapie, radiotherapie of oöförectomie bij maligniteiten, chromosoomafwijkingen, infecties (ernstige PID), auto-immuunziekten (ziekte van Addison) en enzymdeficiënties (galactosemie) [Van Kasteren 1999]. In meer dan 60% van de gevallen wordt echter geen duidelijke oorzaak gevonden. Waarschijnlijk is er sprake van een vroege depletie van de eicelvoorraad of zijn de nog aanwezige follikels ongevoelig voor hormonale stimulatie.

Noot 25

Diagnose van het prolactinoom

Van de patiënten die een specialistische behandeling ondergaan voor secundaire amenorroe en galactorroe blijkt driekwart een hyperprolactinemie te hebben [Davajan 1978]. Hyperprolactinemie kan veroorzaakt worden door een prolactineproducerende hypofyse tumor. Als differentiële diagnose bij dubbelzijdige galactorroe moet verder gedacht worden aan andere endocriene oorzaken (hypothyreoïdie, ziekte van Cushing, acromegalie), abnormaliteiten in en rond de hypofyse, zwangerschap, geneesmiddelen (vooral antipsychotica en antidepressiva, zie ook noot 6) en veelvuldige stimulatie van de borsten of tepels [Schlechte 2003, Falkenberry 2002].

Noot 26

Behandeling van het polycysteus-ovariumsyndroom

Bij subfertiele vrouwen met overgewicht leidt een gewichtsverlies van 5-15% tot een toename van de kans op zwangerschap, zowel spontaan als na een fertiliteitsbehandeling [Kuchenbecker 2006]. Ook bij vrouwen met een PCOS en overgewicht zijn er aanwijzingen dat afvallen leidt tot verbetering van het menstruatiep patroon. Zo is er één onderzoek dat het effect van een energiebeperkt dieet in combinatie met metformine vergeleek met hetzelfde dieet en placebo bij vrouwen met overgewicht en oligo- of amenorroe en PCOS (n = 143). Gevonden werd dat afvallen een verbetering van het menstruatiep patroon geeft: 2-3 kg gewichtsvermindering gaf in beide groepen een verbetering in het menstruatiep patroon van gemiddeld 2 naar gemiddeld 3 menstruaties per 6 maanden. Er was geen verschil tussen de groep met en de groep zonder metformine. Wel nam de buikomvang significant meer af in de metforminegroep [Tang 2006]. Ook andere artikelen beschrijven een positief effect van afvallen op het herstel van de cyclus bij vrouwen met PCOS [Saleh 2004, Van Dam 2004]. Bij vrouwen met PCOS en kinderwens biedt inductie van de ovulatie perspectief.

Noot 27

Preventie van osteoporose

Na de overgang neemt de botdichtheid af met 3-5% per jaar. Vrouwen met een vroegtijdige over-

gang hebben een verhoogd risico op osteoporose (relatief risico ongeveer 2) [Van der Klift 2004]. De NHG-Standaard Osteoporose beveelt aan om bij vrouwen met een vroegtijdige overgang na te gaan of er nog extra risicofactoren aanwezig zijn [Elders 2005]. Probleem bij het voorschrijven van preventieve therapie is echter dat er geen goed uitgevoerd onderzoek beschikbaar is naar de effectiviteit van bisfosfonaten, raloxifene of hormonale substitutietherapie bij deze groep vrouwen.

Het is aannemelijk dat hormonale substitutietherapie effectief is. Hiertegenover staat dat deze therapie het risico op trombo-embolieën, hart- en vaatziekten en mammacarcinoom verhoogt (waarbij opgemerkt dient te worden dat laatstgenoemd risico weliswaar toeneemt, maar bij behandeling gelijk wordt aan of lager blijft dan dat van leeftijdgenoten met een eigen hormoonproductie behorende bij een ovulatoire cyclus). Samen met de patiënt zal de arts de voor- en nadelen van hormonale substitutietherapie zorgvuldig tegen elkaar moeten afwegen. Behandeling met bisfosfonaten of met specifieke oestrogenreceptormodulators (SERM's, zoals raloxifene) kan een alternatief zijn. Kiest de patiënt voor hormonale substitutietherapie, dan wordt in principe geadviseerd deze na het 50e levensjaar te stoppen.

In de internationale literatuur vindt men regelmatig het advies om ook vrouwen die door andere oorzaken (anorexia nervosa, topsport) langdurig amenorroïsch zijn, medicamenteuze therapie te geven ter preventie van osteoporose. Vrouwen met een functionele amenorroe ten gevolge van bijvoorbeeld topsport of eetstoornissen hebben een lagere botdichtheid dan controlepersonen [Rencken 1996, Torstveit 2005]. Een verhoogd fractuurrisico is echter nooit aangetoond. Bekend is dat de botturnover zich bij deze vrouwen normaliseert wanneer de menstruatie terugkeert. Of zij de maximale piekbotmassa bereiken, hangt echter af van de duur van de amenorroe en de leeftijd waarop de amenorroe plaatsvond. Dit betekent dat onbekend is of preventieve behandeling zinvol is. Bij deze patiënten wordt daarom geen verdere diagnostiek of behandeling geadviseerd.

Noot 28

Begeleiding bij intensieve sportbeoefening

Bij patiënten die intensief sporten lijken zowel een geringe calorie-inname als de lichamelijke inspanning een rol te spelen bij het ontstaan van de amenorroe. Een review van recente artikelen over vrouwelijke atleten en menstruatiestoornissen stelt dat een gewichtstoename van 1-2 kg en een vermindering van de trainingsintensiteit met 10% voldoende is om de menstruele cyclus te herstellen. De cyclusstoornissen zijn gerelateerd aan eetstoornissen (onvoldoende calorie-inname) en gaan gepaard met verlies van botdichtheid [Goodman 2005].

In twee onderzoeken vond men dat een verhoogde calorie-inname bij verminderde lichamelijke inspanning een positief effect had op het menstruatiep patroon van sportsters met amenorroe. Het ging echter om kleine aantallen (respectievelijk n = 4 en n = 1) [Kopp-Woodroffe 1999, Dueck 1996].

De literatuur bevat dus aanwijzingen dat voeding, en dan vooral een te lage calorie-inname, een duidelijke invloed heeft op de amenorroe bij sportsters. Daarom lijkt het zinvol om bij een intensief sportende patiënt met amenorroe aandacht te besteden aan de voeding.

Noot 29

Preventie van endometriumcarcinoom

Er zijn onderzoekers die periodieke inductie van een bloeding door middel van progestagenen (bijvoorbeeld volgens het schema van de progesteronbelastingtest) wenselijk achten ter preventie van endometriumcarcinoom. Dit carcinoom, dat vooral voorkomt bij vrouwen na de menopauze, wordt frequenter gezien na langdurige periodes

van stimulatie van het endometrium met oestrogenen zonder dat daar progestagene stimulatie tegenoverstaat. In een retrospectief onderzoek onder 1270 patiënten met een chronisch anovulatoir syndroom die gemiddeld 10 jaar gevolgd zijn, werden 5 gevallen van endometriumcarcinoom gediagnosticeerd [Coulam 1983]. De auteurs schatten het relatieve risico op endometriumcarcinoom 3,1 (95%-BI 1,1-7,3). Het is niet geheel duidelijk in hoeverre dit risico afhankelijk is van de duur van de oestrogene stimulatie, maar men mag aannemen dat het op een acceptabel laag niveau blijft, mits de amenorroe niet langer dan twee jaar duurt.

Noot 30

Behandeling van hirsutisme bij polycysteus-ovariumsyndroom

Cyproteronacetaat/ethinylestradiol wordt vaak voorgeschreven voor de behandeling van hirsutisme en acne. Een systematische review laat echter zien dat er maar weinig bewijs is voor de effectiviteit van cyproteronacetaat bij hirsutisme: er werd maar één klein placebocontroleerd onderzoek (met een subjectieve uitkomstmaat) gevonden waarin cyproteronacetaat effectief bleek te zijn [Van der Spuy 2003]. De effectiviteit bleek niet te verschillen van die van andere middelen tegen hirsutisme, zoals ketoconazol, spirinolacton, flutamide, finasteride en GnRH-agonisten. Ook zijn er aanwijzingen dat andere orale hormonale anticonceptiva even effectief zijn [Porcile 1991, Mastorakos 2002]. Deze zijn echter niet geregistreerd voor gebruik bij hirsutisme. Hiertegenover staat dat er de laatste jaren een discussie gaande is over het risico van cyproteronacetaat/ethinylestradiol op veneuze trombo-embolieën in vergelijking met conventionele anticonceptiva [Vasilakis-Scaramozza 2000, Farmer 1999, Lidegaard 2003, Seaman 2004, Heuser 2004]. Er is overigens geen verhoogd risico op levercelcarcinoom [Heinemann 1997, Seaman 2003].

Al met al zijn er veel onduidelijkheden over de effectiviteit en bijwerkingen van cyproteronacetaat/ethinylestradiol. De werkgroep meent daarom dat het gebruik van het middel tegen overmatige beharing bij patiënten met een PCOS niet aangeraden kan worden.

Noot 31

Aanvullende diagnostiek in de tweede lijn

Patiënten die nog niet gemenstrueerd hebben, kan men verwijzen naar een kinderarts met endocrinologische expertise of naar een gynaecoloog. In eerste instantie zal deze endocrinologisch en echoscopisch onderzoek doen. Afhankelijk van de bevindingen kan daarna cytologisch onderzoek, chromosomenonderzoek of CT- dan wel MRI-onderzoek volgen. Bij uitzondering zal laparoscopie of laparotomie nodig zijn.

Noot 32

Functionele amenorroe en kinderwens

Bij de afweging patiënten met kinderwens al dan niet naar de tweede lijn te verwijzen, speelt de leeftijd een belangrijke rol: bij patiënten ouder dan 30 jaar wordt de kans op zwangerschap per cyclus kleiner. De huisarts kan patiënten jonger dan 30 jaar met een functionele amenorroe die een duidelijke oorzaak heeft (zoals stress, een laag lichaamsgewicht, recente vermagering of intensieve sportbeoefening), en bij wie geen aanwijzingen te vinden zijn voor een vroegtijdige overgang, voorlichting en advies geven, en daarna kan de patiënt in principe een jaar lang afwachten of de cyclus zich spontaan herstelt. Herstelt de cyclus zich echter niet, dan zal men in ieder geval na een jaar naar de tweede lijn moeten verwijzen. Is de patiënt ouder dan 30 jaar of is de oorzaak van de amenorroe niet duidelijk, dan zal de arts al na zes maanden amenorroe moeten overwegen de patiënt te verwijzen.

Literatuur

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://www.nhg.org>.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
- Beals KA. Eating behaviors, nutritional status, and menstrual function in elite female adolescent volleyball players. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1293-6.
- Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, Te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 1998;30:205-14.
- Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor zorgverzekeringen. Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-7.
- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-7.
- Davajan V, Kletzky O, March CM, Roy S, Mishell DR, Jr. The significance of galactorrhea in patients with normal menses, oligomenorrhea, and secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:894-904.
- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-7.
- Dueck CA, Matt KS, Manore MM, Skinner JS. Treatment of athletic amenorrhea with a diet and training intervention program. *Int J Sport Nutr* 1996;6:24-40.
- Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
- Duijkers I, Engels L, Klipping C. Length of the menstrual cycle after discontinuation of oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:74-9.
- Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC, Bolhuis AP, Van der Spoel OP, Van Keimpema JC, et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.
- Falkenberg SS. Nipple discharge. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:21-9.
- Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:500-5.
- Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae K. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: Analyses of the UK General Practice Research Database and the UK Mediplus database. *Hum Reprod Update* 1999;5:688-706.
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001776.
- Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:206-12.
- Gnoth C, Frank-Herrmann P, Schmoll A, Godehardt E, Freundl G. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:307-17.
- Goodman LR, Warren MP. The female athlete and menstrual function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:466-70.
- Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:181-93.
- Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heints APM, redactie. *Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens. 2e druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2004.*
- Heinemann LA, Will-Shahab L, Van Kesteren P, Gooren LJ. Safety of cyproterone acetate: report of active surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:169-78.
- Heuser P, Tonga K, Hopkins R, Henderson M, Weatherall M, Metcalfe S, et al. Specific oral contraceptive use and venous thromboembolism resulting in hospital admission. *N Z Med J* 2004;117:U1176.
- Hoyt KL, Schmidt MC. Polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome: etiology, complications, and treatment. *Clin Lab Sci* 2004;17:155-63.
- Jensen JT. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: an overview. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:604-12.
- Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:73-83.
- Koebnick C, Strassner C, Hoffmann I, Leitzmann C. Consequences of a long-term raw food diet on body weight and menstruation: Results of a questionnaire survey. *Ann Nutr Metab* 1999;43:69-79.
- Kopp-Woodroffe SA, Manore MM, Dueck CA, Skinner JS, Matt KS. Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. *Int J Sport Nutr* 1999;9:70-88.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2006.*
- Kuchenbecker WK, Ruijrok AE, Bolster JH, Heineman MJ, Hoek A. Subfertiliteit bij vrouwen met overgewicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2479-83.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S101-S108.
- Leung AK, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2004;70:543-50.
- Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:575-7.
- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1085-90.
- Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919-27.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn Diagnostiek en behandeling van prematuur en ovarieel falen. Utrecht: NVOG, 2001. <http://www.nvog.nl>, geraadpleegd januari 2007.*
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: episodegegevens uit de huisartspraktijk. *Bussum: Coutinho, 1998.*
- Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1905-11.
- Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2001;16:2198-205.
- Phillips OP. New aspects of injectable contraception. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:31-6.
- Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991;55:877-81.
- Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: A study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:371-80.
- Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531-43.
- Rencken ML, Chesnut CH, III, Drinkwater BL. Bone density at multiple skeletal sites in amenorrheic athletes. *JAMA* 1996;276:238-40.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:614-21.
- Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev* 1980;1:295-308.
- Schlechte JA. Clinical practice: Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
- Seaman HE, De Vries CS, Farmer RD. The risk of liver disorders in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): a nested case-control study using the GPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:541-50.
- Seaman HE, De Vries CS, Farmer RD. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): Observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:427-36.
- Shangold MM, Tomai TP, Cook JD, Jacobs SL, Zinaman MJ, Chin SY, et al. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1991;56:1040-7.
- St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:305-9.
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-9.
- Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. Low bone mineral density is two to three times more prevalent in non-athletic premenopausal women than in elite athletes: A comprehensive controlled study. *Br J Sports Med* 2005;39:282-7.
- Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: A national survey of 1276 elite athletes and controls. *Br J Sports Med* 2005;39:141-7.
- Trelouar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
- Van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Hogendoorn S, Westenberg J, Helmerhorst FM, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E615-E620.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Jansen ALM, redactie. *Ziekten in de huisartspraktijk. 4e dr. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2003.*

Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004. <http://www.nivel.nl/nationalestudie> (> rapporten > kernrapport 1 > 5: Incidentie en prevalentie van aan de huisarts gepresenteerde klachten en aandoeningen per ICPC), geraadpleegd januari 2007.

Van der Spuy ZM, Le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001125.

Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk

factors for incident vertebral fractures in men and women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1172-80.

Van Houten ME, Lammes FB. Praktische gynaecologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005.

Van Kasteren YM. Premature ovarian failure. Therapeutical and aetiological aspects [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1999.

Van Kasteren YM. Prematuur ovarieel falen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2142-6.

Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.

Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: patho-

physiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32.

Verri A, Nappi RE, Cecchini AP, Vallero E, Luzi S, Zara C. Eating disorders and Axis I psychiatric comorbidity in amenorrhoeic women. *Int J Eat Disord* 1998;24:137-46.

Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod* 1998;13:3347-50.

Wieringa-de Waard M, Vos J, Bonsel GJ, Bindels PJ, Ankum WM. Management of miscarriage: a randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation. *Hum Reprod* 2002;17:2445-50.

Standpunt NHG over HPV-vaccinatie

Verzoeken om HPV-vaccinatie in afwachting van advies van de Gezondheidsraad vooralsnog terughoudend benaderen

Aanleiding

Sinds kort is er met Gardasil[®] een vaccin op de Nederlandse markt dat infecties met het humaan papillomavirus (HPV) type 16 en 18 kan voorkomen. Omdat deze twee virustypen verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer tweederde deel van de gevallen van baarmoederhalskanker, is de verwachting dat met dit vaccin ook de kans op deze maligniteit belangrijk afneemt. Het vaccin beschermt tevens tegen genitale wratten die een relatie hebben met de HPV-typen 6 en 11.

De introductie van het vaccin gaat gepaard met een intensieve marketingcampagne die deels ook op consumenten is gericht. De fabrikant adviseert om meisjes en jongens te vaccineren voordat zij seksueel actief worden. Vaccinatie kost € 400,- en wordt op dit moment niet vergoed.

Door deze marketingcampagne krijgen vooral huisartsen, maar ook gynaecologen, kinderartsen en GGD-artsen geregeld te maken met vragen van patiënten over het nut van dit vaccin en met verzoeken om vaccinatie. Het NHG geeft hierbij een advies hoe huisartsen daarmee om kunnen gaan.

HPV en baarmoederhalskanker

Ondanks een opkomstpercentage van 60-70%^{2,3} bij het bevolkingsonderzoek op vroege stadia van baarmoederhalskanker krijgen in Nederland jaarlijks ongeveer 600 vrouwen deze ziekte, terwijl er jaarlijks circa 235 vrouwen aan overlijden.⁴ De relatieve vijfjaarsoverleving na behandeling loopt afhankelijk van de leeftijd uiteen van 40% (bij 75-plussers) tot 85% (bij vrouwen jonger dan 44 jaar).⁴

Veertien oncogene of hoogrisico-HPV-typen (hrHPV) hangen samen met baarmoederhalskanker. HPV16 en HPV18 komen het meest voor en zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 55 en 11% van de gevallen van baarmoederhalskanker.^{5,6} Besmetting vindt plaats bij seksuele activiteit. In Nederland is de prevalentie van hrHPV bij vrouwen van 20-24 jaar met een normaal uitstrijkje 10%, boven de 30 jaar daalt die prevalentie naar 3,5%.⁷ Bij ongeveer 80% van de vrouwen die met een hrHPV-type geïnfecteerd waren, is het virus na één jaar verdwenen.⁸⁻¹⁰ In cellen met baarmoederhalskanker worden vrijwel altijd hrHPV-typen gevonden; bij 66% speelt hrHPV16 of hrHPV18 een rol, het restpercentage lijkt verdeeld onder 5 andere typen.⁶ Toch krijgt niet iedere vrouw die met een hrHPV-type wordt geïnfecteerd, ook daadwerkelijk baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker is een relatief zeldzame complicatie van een dergelijke HPV-infectie. Het ontstaan van kanker is het resultaat van een multifactorieel proces. Behalve een persisterende hrHPV-infectie spelen ook andere factoren, zoals genetische veranderingen een grote rol.^{5,10}

Resultaten van onderzoek met HPV-vaccins

Er zijn onlangs HPV-vaccins ontwikkeld die de vorming van hoge titers van virusneutraliserende antistoffen induceren, waardoor infectie kan worden voorkomen.

Drie onderzoeken hebben de effectiviteit en veiligheid beoordeeld van 3 verschillende vaccins (HPV16; HPV16 en -18; HPV6, -11, -16 en -18) bij vrouwen van 16-23 jaar en 15-25 jaar. Ruim 300 tot ruim 700 gevac-

cineerden werden hierbij vergeleken met controlegroepen van vergelijkbare grootte. De follow-upduur bedroeg in één onderzoek gemiddeld 17 maanden, de maximale duur liep in de 3 onderzoeken uiteen van 27 tot 48 maanden. De onderzoeken gaven de volgende resultaten te zien: De vaccins werden goed verdragen: er waren nauwelijks lichte en geen ernstige bijwerkingen. De effectiviteit in termen van het voorkómen van voorbijgaande HPV-infecties bedroeg 91-92%. Voor het voorkómen van persisterende HPV-infecties was dit 89-100% en voorkómen van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) – algemeen beschouwd als een voorstadium van cervixcarcinoom – was dit 100%.¹¹⁻¹³ De onderzoekspopulaties waren te klein en de follow-upduur was te kort om uitspraken te kunnen doen over een daling van de incidentie van cervixcarcinoom. Overigens wordt een gerandomiseerde trial om dit te onderzoeken gegeven de aangetoonde reductie van CIN algemeen als onethisch beschouwd.

Adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad

Bovenstaande onderzoeksresultaten en de introductie van het vaccin op de Nederlandse markt roepen de vraag op of het vaccin op dit moment moet worden opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma en zo ja op welke manier. De minister heeft inmiddels de Gezondheidsraad hierover om advies gevraagd.¹⁴ Hoewel er nog een aantal vragen over de wijze van inzet van het HPV-vaccin beantwoord moeten worden (leeftijd bij vaccinatie, wenselijkheid van inhaalslag bij jonge vrouwen tot 20 of 25 jaar, ook vaccina-