

NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies

Tweede herziening

Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Drost B, Hohmann FP, Leusink GL, Van Cleef J, Van Balen JAM. *Huisarts Wet* 2008;51(3):128-37.

Deze standaard vervangt de vorige versie (Meijer LJ, Zwart S, Wemekamp H, Boukes FS, Burgers JS. *Huisarts Wet* 2001;44(6):260-6).

Inleiding

De NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling bij klachten over vaginaal bloedverlies. Daarbij wordt uitgegaan van klachten over vaginaal bloedverlies dat anders is dan voorheen of anders dan wat volgens de vrouw voor haar normaal is.¹ Amenorroe, oligomenorroe en het beleid bij bloedverlies tijdens een bekende zwangerschap komen in deze standaard niet aan de orde. Daarvoor wordt verwezen naar de NHG-Standaarden Amenorroe en Miskraam. Klachten over dysmenorroe vallen eveneens buiten het bestek van deze standaard.

Belangrijkste wijzigingen

- Het levonorgestrel afgevend spiraaltje heeft een belangrijker plaats gekregen bij de behandeling van overvloedig bloedverlies.
- Er zijn richtlijnen geformuleerd voor het beleid bij recidiverend of aanhoudend postmenopauzaal bloedverlies.
- Het advies acuut hevig bloedverlies dat langer duurt dan één week te behandelen met een tweedegeneratie-sub-50-pil in de dosering 4 dd 1 gedurende vijf dagen, is vervallen.

Kernboodschappen

- Overweeg bij postcoïtaal en tussentijds vaginaal bloedverlies een chlamydia-infectie en test hierop als deze mogelijkheid niet kan worden uitgesloten.
- Maak bij vrouwen met vaginaal bloedverlies in de postmenopauze een cervixuitstrijkje en vraag transvaginale echoscopie aan ter uitsluiting van een endometriumcarcinoom.
- Bij de behandeling van regelmatig, overvloedig bloedverlies zonder onderliggende oorzaak zijn het levonorgestrel afgevend spiraaltje en een sub-50-pil een gelijkwaardige keuze.
- Bij acuut hevig bloedverlies heeft behandeling met progestagenen de voorkeur.
- Bij onregelmatig en tussentijds bloedverlies zonder onderliggende oorzaak heeft een sub-50-pil de voorkeur.

In de standaard wordt onderscheid gemaakt tussen overvloedig, onregelmatig, tussentijds en postmenopauzaal bloedverlies omdat in die gevallen de differentiaaldiagnose en het beleid verschillen.

Achtergronden

Begrippen

Stoornissen in de menstruele cyclus kunnen het best worden beschreven in termen van frequentie, regelmaat en duur van het bloedverlies, en van de hoeveelheid bloedverlies.² *Overvloedig, regelmatig bloedverlies*: cyclisch bloedverlies dat overvloedig is wat betreft hoeveelheid of duur in vergelijking met wat voor de vrouw gebruikelijk is (synoniemen zijn: hypermenorroe, menorrhagie).

Onregelmatig bloedverlies: niet-cyclisch bloedverlies waarbij de menstruaties niet meer afzonderlijk zijn te herkennen (synoniem is: metrorragie).

Tussentijds bloedverlies: bloedverlies in de periode tussen herkenbare menstruaties (synoniem is: intermenstrueel bloedverlies). Tussentijds bloedverlies kan zowel op een vast als op een wisselend tijdstip in de cyclus optreden.

Postmenopauzaal bloedverlies: bloedverlies dat later dan één jaar na de laatste menstruatie (de menopauze) optreedt.

Epidemiologie

Bloedverlies in de vruchtbare levensfase

De incidentie van overvloedig bloedverlies is in de leeftijdsgroepen van 15 tot 24 jaar, 25 tot 44 jaar en 45 tot 64 jaar respectievelijk 3,5, 8,4 en 7,6 per 1000 vrouwen per jaar.³ De incidentie van onregelmatig en tussentijds bloedverlies is in de leeftijdsgroepen van 15 tot 24 jaar, 25 tot 44 jaar en 45 tot 64 jaar respectievelijk 5,9, 5,5 en 1,5 per 1000 vrouwen per jaar.

Postmenopauzaal bloedverlies

Voor postmenopauzaal bloedverlies is de incidentie in de leeftijdsgroepen 45 tot 64 jaar en ouder dan 65 jaar respectievelijk 4,5 en 3,3 per 1000 vrouwen per jaar.

Pathofysiologie

De menstruele cyclus wordt geregeld door de samenwerking van hypothalamus, hypofyse, ovaria en uterus. De periode van het begin van de follicelrijping tot de ovulatie is de folliculaire fase. In deze fase vindt proliferatie van het endometrium plaats onder invloed van oestrogene stimulatie. De periode tussen ovulatie en menstruatie is de luteale

fase. Onder invloed van progestagenen vindt in deze fase secretie van het endometrium plaats. De duur van de folliculaire fase is variabel, terwijl de duur van de luteale fase betrekkelijk constant is: ongeveer 13 dagen. De normale cyclusduur kan uiteenlopen van 21 tot 35 dagen. Een regelmatige cyclus is in principe ovulatoir. Bij een onregelmatige cyclus kan er sprake zijn van anovulatie. Vooral in de eerste jaren na de menarche en in de jaren direct voorafgaand aan de menopauze is er een grote intra-individuele variatie in cyclusduur omdat de cycli dan frequent anovulatoir zijn.⁴

Bij *overvloedig, regelmatig bloedverlies* wordt bij

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.

meer dan de helft van de vrouwen geen onderliggende afwijking aangetoond.⁵ In die gevallen wordt verondersteld dat de oorzaak een hormonale ontregeling is.⁶ Specifieke oorzaken van overvloedig bloedverlies kunnen zijn: myomen, een koperhoudend spiraaltje, een endometriumpoliep en geneesmiddelen zoals bloedverdunners, misoprostol en (sporadisch) calciumantagonisten.⁷ Myomen komen vooral voor bij vrouwen ouder dan 30 jaar tot aan de menopauze, waarna ze involueren.⁸ Myomen komen ruim driemaal zo vaak voor bij negroïde vrouwen. Bij een koperhoudend spiraaltje komt de menstruatie langzaam op gang en duurt langer dan voor de vrouw gebruikelijk is. Het bloedverlies neemt in de eerste drie maanden na plaatsing toe en blijft daarna stabiel. In zeldzame gevallen is de oorzaak van overvloedig bloedverlies een stollingsafwijking of hypothyreoïdie.^{9,10} Zeer hevig of langer durend overvloedig bloedverlies kan leiden tot ijzergebrekemie.¹¹ Ook bij *onregelmatig bloedverlies* wordt vaak geen specifieke oorzaak gevonden. Onregelmatig bloedverlies kan zowel overvloedig als niet overvloedig zijn. Het komt vooral voor in de eerste jaren na de menarche en de laatste jaren voor de menopauze. Kort na de menarche komen soms hevige of langdurige bloedingen (twee tot drie weken) voor, de zogenoemde 'métorrhagie des jeunes vierges'. Ook in de laatste jaren voor de menopauze kunnen de menstruaties hevig zijn. De cycli zijn dan vaak anovulatoir.¹² Andere oorzaken zijn zwangerschapscomplicaties zoals dreigende miskraam en extra-uteriene graviditeit, en het endometriumcarcinoom.¹³

Tussentijds bloedverlies op een *vast tijdstip* in de cyclus heeft meestal geen onderliggende afwijking als oorzaak en wijst dan op een hormonale ontregeling.¹⁴

Tussentijds bloedverlies op een *wisselend tijdstip* in de cyclus kan veroorzaakt worden door een chlamydia-infectie (ten gevolge van een cervicitis en endometritis), en kan ook optreden bij een PID ('pelvic inflammatory disease').¹⁵ Andere oorzaken zijn een endometriumpoliep en aandoeningen van cervix of vagina. Het optreden van postcoïtaal bloedverlies wijst in die richting.

Endocriene en hormonale geneesmiddelen zoals oestrogenen en progestagenen en corticosteroiden bij injectietherapie kunnen zowel overvloedig, onregelmatig als tussentijds bloedverlies veroorzaken. Hormonale anti-conceptiva leiden, in het bijzonder bij rokers, vooral tot tussentijds bloedverlies.¹⁶

Postmenopauzaal bloedverlies is bij ongeveer 10% van de vrouwen het gevolg van een endometriumcarcinoom. De kans dat het bloedverlies op een maligniteit berust

neemt sterk toe met de leeftijd.¹⁷ Gebruik van tamoxifen (bij de behandeling van het mammacarcinoom) verhoogt het risico op een endometriumcarcinoom.¹³ Bij minstens de helft van de vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies wordt bij nadere diagnostiek geen oorzaak gevonden.

Richtlijnen diagnostiek

Beleving

In veel culturen wordt de menstruatie enerzijds gezien als symbool van vruchtbaarheid en van vrouw-zijn, anderzijds als een bron van schaamte waarbij veel waarde wordt gehecht aan de onzichtbaarheid van de menstruatie.¹⁸ Bij de beleving van de menstruatie spelen vaak onbewuste of onuitgesproken persoonlijke en culturele normen over de gewenste cyclus- en menstruatieduur een rol. Negatieve seksuele ervaringen kunnen de beleving van de menstruatie beïnvloeden. De huisarts moet derhalve aandacht hebben voor de beleving van de klacht door de vrouw en voor de invloed die de klacht op het dagelijks leven heeft. Het bloedverlies kan gepaard gaan met angst voor ziekte of onvruchtbaarheid. Soms leidt het tot ongemak, bijvoorbeeld bij sporten of vrijen en bij hevig bloedverlies ook in het dagelijks leven. Vrouwen met overvloedig vaginaal bloedverlies verzuimen daardoor regelmatig hun werk.¹⁹ Voor islamitische vrouwen geldt dat zij 'onrein' zijn tijdens de menstruatie en gelden bepaalde regels met betrekking tot de geloofsuitoefening (bijvoorbeeld gedurende de ramadan en bij de bedevaart naar Mekka).

Anamnese

De huisarts stelt vast of de vrouw zich in de vruchtbare periode of in de postmenopauze bevindt.

In de anamnese bij *vrouwen in de vruchtbare levensfase* komen de volgende punten aan de orde:²⁰

aard van het bloedverlies:

- frequentie;
- regelmaat: lengte en herkenbaarheid van de cyclus;
- duur (vergeleken met wat voor de vrouw gebruikelijk is);
- hoeveelheid bloedverlies: vooral het 's nachts moeten verschonen, grote stolsels, veel bloedverlies bij verschonen (naar toilet gaan), verzuim van het werk en gebruik van dubbele bescherming (tampons samen met maandverband) geven veel bloedverlies aan;

ervaren hinder:

- 's nachts verschonen;
 - verzuim van het werk;
 - beleving van de seksualiteit;
- ter uitsluiting van specifieke oorzaken:*

- tussentijds bloedverlies op een vast tijdstip in de cyclus (passend bij hormonale stoornissen, ovulatiebloeding en gebruik van OAC);
- tussentijds bloedverlies op een wisselend tijdstip in de cyclus (passend bij hormonale stoornissen, afwijkende cervixcytologie en chlamydia-infectie);
- postcoïtaal bloedverlies (passend bij cervixaandoeningen);
- pijn in de onderbuik (past bij PID) of toename van menstruatiepijn;
- wisselende seksuele contacten, de mogelijkheid van een seksueel overdraagbare aandoening (soa) (kunnen wijzen op chlamydia-infectie);
- anticonceptiva, gebruik van OAC en regelmaat van inname, duur van het gebruik (vooral bij het koperhoudende spiraaltje);
- mogelijkheid van zwangerschap (denk aan een EUG of miskraam);
- geneesmiddelengebruik (onder andere corticosteroidinjectietherapie, bloedverdunners);
- snel optreden van blauwe plekken, lang bloeden van wondjes, voorkomen van stollingsafwijkingen in de familie (passend bij stollingstoornissen).

Een menstruatiekalender bijhouden kan bijdragen aan een beter inzicht in de aard en het patroon van het bloedverlies. Op de kalender worden de dagen met bloedverlies aangegeven en het eventuele gebruik van hormonale anticonceptie.

De anamnese bij *vrouwen in de postmenopauze* beperkt zich tot de volgende punten:

- begin, duur en beloop van het bloedverlies (eerdere episode?);
- postcoïtaal bloedverlies (passend bij cervixaandoeningen);
- geneesmiddelengebruik (onder andere oestrogeensubstitutie therapie, tamoxifen).

Lichamelijk onderzoek

Indien de mogelijkheid van een soa kan worden uitgesloten en er geen sprake is van postcoïtaal bloedverlies, kan inwendig onderzoek achterwege blijven bij jonge vrouwen in de eerste vijf jaar na de menarche (omdat er dan meestal sprake is van anovulatoire bloedingen) en bij vrouwen met tussentijds bloedverlies die hormonale anticonceptie gebruiken.²¹

In alle andere gevallen verricht de huisarts het volgende onderzoek:

- inspectie van de vulva en het perineum;
- speculumonderzoek: vaginalesie of cervixpoliep, ectropion, spiraaltje in situ, aanwijzingen voor een maligniteit van

- vagina of cervix; bij vrouwen in de *postmenopauze* wordt speciaal gelet op atrofie van het vaginaslijmvlies. Indien het speculumonderzoek wegens het bloedverlies niet te beoordelen is, wordt de vrouw op een later tijdstip opnieuw onderzocht;
- vaginaal toucher: uterus (grootte, consistentie en pijnlijkheid) en adnexe (grootte en pijnlijkheid).

Bij vrouwen die nog maagd zijn, wordt een afweging gemaakt of een vaginaal toucher of speculumonderzoek moet worden gedaan. Bij buikpijnklachten moet ook onderzoek van het abdomen worden uitgevoerd.

Aanvullend onderzoek

Voor vrouwen in de *vruchtbare levensfase* gelden de volgende richtlijnen.

- Neem materiaal af voor een chlamydia-test als de mogelijkheid van een soa niet kan worden uitgesloten.¹⁵ Test in overeenstemming met de aanbevelingen in de NHG-Standaard Het soa-consult ook op gonorrhoe. Neem tevens de temperatuur op en bepaal de BSE als er aanwijzingen zijn voor een PID ten gevolge van een chlamydia-infectie. Dit is het geval als er naast bloedverlies ook sprake is van pijn in de onderbuik en er bij onderzoek een pijnlijke uterus of pijnlijke adnexe worden gevonden.
- Verricht (dezelfde dag) een zwangerschapstest als een zwangerschap anamnestic niet kan worden uitgesloten.
- Maak een cervixuitstrijkje als er sprake is van:
 - contactbloedingen, dat wil zeggen bloedverlies na de coïtus of een gemakkelijk bloedende cervix bij lichamelijk onderzoek;
 - tussentijds bloedverlies op een wisselend tijdstip in de cyclus dat niet verklaard kan worden door het gebruik van hormonale anticonceptie, door een vaginale of cervicale infectie of door laesies van de vulva of vagina;
 - afwijkingen van de cervix bij lichamelijk onderzoek.

Het tijdstip en de uitslag van eerdere uitstrijkjes hebben geen invloed op deze aanbeveling. Voor de uitvoering en de verdere gang van zaken bij persisterend bloedverlies bij een niet-afwijkende uitslag wordt verwezen naar de NHG-Standaard Cervixuitstrijken. Verwijs bij een afwijkende uitslag naar de gynaecoloog.

- Vraag echoscopie aan bij een afwijkend vaginaal toucher, als er zwellingen naast/van de uterus worden gevonden of indien het vaginaal toucher moeilijk te beoordelen is. Transvaginale echoscopie heeft de voorkeur.²² Vraag het onderzoek bij voor-

keur aan in de eerste helft van de cyclus (intracavitair afwijkingen zijn dan beter te beoordelen).

- Verricht onderzoek naar ijzeregebrekaneemie bij hevige en langdurig overvloedig bloedverlies.²³
- Onderzoek naar stollingsafwijkingen is aangewezen bij langdurig overvloedig bloedverlies als er in de anamnese ook andere aanwijzingen voor stollingsafwijkingen zijn.⁹

Verricht bij vrouwen in de *postmenopauze* altijd het volgende onderzoek:

- een cervixuitstrijkje;²⁴
- transvaginale echografie (bij voorkeur in eigen beheer) ter bepaling van de dikte van het endometriumslimvlies, tenzij het bloedverlies verband houdt met hormonale substitutietherapie.²⁵

Evaluatie

De volgende mogelijkheden of oorzaken worden onderscheiden.

- Overvloedig bloedverlies zonder onderliggende oorzaak bij een vrouw in de vruchtbare levensfase. Hierbij wordt een hormonale ontregeling verondersteld.
- Overvloedig bloedverlies door myomen: vastgesteld bij vaginaal toucher (vergroete uterus bij afwezigheid van zwangerschap) of met echoscopie.
- Overvloedig en langdurig bloedverlies door een koperhoudend spiraaltje. Indien het bloedverlies optreedt na een periode van probleemloos gebruik van het spiraaltje, moet eerder aan andere oorzaken worden gedacht.
- Onregelmatig of tussentijds bloedverlies zonder onderliggende oorzaak. Ook hierbij wordt een hormonale ontregeling verondersteld.
- Postmenopauzaal bloedverlies zonder afwijkingen bij lichamelijk onderzoek.
- Stollingsafwijking.
- Gebruik van oestrogenen, progestagenen of andere geneesmiddelen die abnormaal bloedverlies kunnen veroorzaken: heroverweeg het gebruik van deze middelen.

Voor onderstaande oorzaken wordt voor het beleid verwezen naar de NHG-Standaarden PID, Het soa-consult, Cervixuitstrijken en Miskraam.

- Aandoeningen van perineum, vulva, vagina of cervix. Bij deze aandoeningen kan naast tussentijds bloedverlies ook postcoïtaal bloedverlies voorkomen.
- Een chlamydia-infectie (positieve chlamydia-test) of een daardoor optredende PID (pijn in de onderbuik, pijnlijke uterus of adnexe, koorts, verhoogde BSE).
- Afwijkende cervixcytologie.

- Miskraam of dreigende EUG: positieve zwangerschapstest en bloedverlies in het eerste trimester.

Richtlijnen beleid

Voorlichting

Als de vrouw in de *vruchtbare levensfase* is en er geen onderliggende afwijkingen zijn gevonden, legt de huisarts uit dat het bloedverlies vermoedelijk berust op een hormonale ontregeling. Dit komt veel voor, vooral in de eerste jaren na de menarche en de jaren direct voorafgaand aan de menopauze. Benadruk dat cyclusduur en hoeveelheid bloedverlies in de loop der jaren regelmatig kunnen variëren. Slechts 30% van de vrouwen heeft een cyclusduur van 28 tot 30 dagen. Het veranderde bloedverliespatroon kan geen kwaad. Bloedarmoede kan pas na maanden van overvloedig bloedverlies ontstaan. Bij de meeste vrouwen herstelt de stoornis zich spontaan. Bespreek met de vrouw of medicatie gewenst is en ga na of er kinderwens is.

Bij *postmenopauzaal bloedverlies* is altijd nader onderzoek noodzakelijk. Als bij transvaginale echoscopie de slijmvliesdikte ≤ 4 mm was en het cervixuitstrijkje niet afwijkend was, legt de huisarts uit dat het bloedverlies een onschuldige oorzaak heeft. Adviseer de vrouw terug te komen als het bloedverlies langer duurt dan een week en bij herhaling van het bloedverlies.

In aansluiting aan de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrieven over vaginaal bloedverlies meegeven.

Medicamenteuze behandeling

Overvloedig bloedverlies zonder onderliggende oorzaak

Bij *niet acuut bloedverlies* heeft de huisarts verschillende therapeutische opties. Bij de keuze zijn, behalve de effectiviteit van de verschillende middelen, ook het bestaan van kinderwens en de voorkeur van de vrouw belangrijk. Maak na afweging van de voor- en nadelen samen met de vrouw een keuze.

Levonorgestrel afgevend spiraaltje of een tweede-generatie-sub-50-pil:

- heeft de voorkeur vanwege de effectiviteit en de geringe bijwerkingen;²⁶
- sub-50-pil: bijvoorbeeld ethinylestradiol 30 microg met levonorgestrel 150 microg in de gebruikelijke anticonceptieve dosering;
- zie verder de NHG-Standaarden Hormonale anticonceptie en Het spiraaltje.

NSAID's of tranexaminezuur:

- bij vrouwen die geen hormonale middelen willen gebruiken en bij vrouwen met kinderwens;

- hoeven alleen gedurende de eerste drie dagen van de menstruatie te worden gebruikt;
- NSAID's – bijvoorbeeld ibuprofen 3-4 dd 400-600 mg – verminderen het bloedverlies met 20 tot 30% en hebben ook een pijnstillend effect. Zie verder de Farmacotherapeutische NHG-Richtlijn Pijnbestrijding;
- tranexaminezuur vermindert het bloedverlies met ongeveer 45%; bijwerkingen: misselijkheid, duizeligheid en diarree.²⁷ Dosering: 3 dd 1000 mg.

Overweeg bij bovenstaande orale therapieën de behandeling na drie tot zes maanden te staken om te zien of de klachten terugkomen.²⁸

Bij *acut hevig bloedverlies* bestaat de behandeling uit:

- *progestagenen*: schrijf gedurende tien dagen bijvoorbeeld lynestrenol 1 dd 10 mg voor;²⁹
- het bloedverlies neemt meestal binnen twee dagen sterk af. Waarschuw voor een (forse) onttrekkingsbloeding twee tot vier dagen na afloop van de kuur;
- na zeven medicatievrije dagen wordt aangeraden gedurende drie cycli na te behandelen met een tweedegeneratie-sub-50-pil.

Behandeling van acut hevig bloedverlies dat langer duurt dan een week met een tweedegeneratie-sub-50-pil in de dosering 4 dd 1 gedurende vijf dagen, wordt niet langer aanbevolen.³⁰

Van bovengenoemde middelen zijn alleen progestagenen en tranexaminezuur geregistreerd voor menstruatiestoornissen.

*Overvloedig bloedverlies door myomen*³¹

Het bloedverlies kan worden verminderd met:

- een *tweedegeneratie-sub-50-pil*: in de gebruikelijke anticonceptieve dosering (zie boven), of
- *tranexaminezuur* bij onvoldoende effect van een sub-50-pil (zie boven), of
- *progestagenen* in de volgende dosering: drie cycli van de 5e tot de 25e cyclusdag lynestrenol 1 dd 10 mg; bijwerkingen: misselijkheid, braken, gewichtsveranderingen, hoofdpijn en depressieve stemming. Waarschuw voor een hevige onttrekkingsbloeding na de eerste kuur.

Bij vrouwen bij wie de huisarts een myoom vermoedt op grond van een vergrote uterus of bij wie intramuraal myomen zijn vastgesteld met vaginale echoscopie, kan als de uterus niet fors vergroot is ook zonder

bezwaar een *levonorgestrel afgevend spiraaltje* geplaatst worden. Dit lijkt het bloedverlies even effectief te reduceren als bij vrouwen zonder myomen, maar leidt mogelijk wel tot een iets verhoogd risico op expulsie. De huisarts kan er ook voor kiezen deze vrouwen voor plaatsing van een spiraaltje te verwijzen naar de gynaecoloog. Onduidelijk is of het spiraaltje ook effectief is bij vrouwen met een fors vergrote uterus en bij vrouwen met in het cavum uteri uitpuilende submuuze myomen. Evalueer de behandeling na drie tot zes maanden.

Overvloedig bloedverlies door een koperhoudend spiraaltje

- Overleg met de vrouw of zij het spiraaltje wil laten verwijderen.
- Schrijf eventueel een *tweedegeneratie-sub-50-pil* (zie boven), een *levonorgestrel afgevend spiraaltje* of een NSAID (zie boven) voor.³²

Onregelmatig en tussentijds bloedverlies zonder onderliggende oorzaak

In dit geval kan alleen behandeling met een hormonaal anticonceptivum regelmaat in de cyclus brengen. Een *tweedegeneratie-sub-50-pil* is eerste keus.

Controles

Bij vrouwen in de vruchtbare levensfase zijn controles in de regel niet geïndiceerd. Raad de vrouw aan opnieuw op het spreekuur te komen voor herhaling van de diagnostiek als het vaginale bloedverlies na drie maanden niet teruggekeerd is naar het gebruikelijke patroon. Neem in dat geval materiaal af voor een chlamydia-test en maak een cervixuitstrijkje. Wacht bij *adolescenten* in de eerste vijf jaar na de menarche het natuurlijke beloop van de cyclus af. Als de klachten toenemen, bespreek dan opnieuw de mogelijkheden van medicamenteuze behandeling.

Spreek bij vrouwen met overvloedig bloedverlies ten gevolge van *myomen* een controle na drie tot zes maanden af ter evaluatie van het effect van de behandeling.

Voer een afwachtend beleid bij *postmenopauzaal vaginaal bloedverlies* waarbij bij transvaginale echoscopie de slijmvliedsdikte ≤ 4 mm was en het cervixuitstrijkje niet afwijkend was. Verwijs de vrouw naar de gynaecoloog voor verdere diagnostiek als het bloedverlies langer duurt dan een week of als er binnen drie maanden na de eerste episode opnieuw bloedverlies optreedt.³³ Bloedverlies dat optreedt langer dan drie maanden na de eerste episode, wordt als een nieuwe episode beschouwd. In dit geval moet dus opnieuw onderzoek worden uitgevoerd,

alsof het om een nieuwe (eerste) episode gaat (cervixuitstrijkje en transvaginale echoscopie).

Consultatie en verwijzing

In de volgende gevallen is consultatie van of verwijzing naar een gynaecoloog aangegeven:

- bij aanhoudende klachten van vaginaal bloedverlies die onvoldoende reageren op bovengenoemde behandelingen;³⁴
- bij postmenopauzaal bloedverlies waarbij bij echoscopie een slijmvliedsdikte van meer dan 4 mm werd gevonden of bij afwijkende cervixcytologie;
- bij persistent of binnen drie maanden na de eerste episode recidiverend postmenopauzaal bloedverlies;
- bij opnieuw optredend postmenopauzaal bloedverlies (> 3 maanden na de eerste episode), ook als de endometriumdikte 4 mm of minder is, als de vrouw of de huisarts verder onderzoek wenst naar de oorzaak van het bloedverlies. In een dergelijk geval gaat het om het opsporen van behandelbare, goedaardige aandoeningen van het endometrium;
- bij onregelmatig bloedverlies tijdens hormonale substitutietherapie in de postmenopauze.

Bij aanwijzingen voor een stollingsafwijking wordt de vrouw verwezen naar een internist.

Totstandkoming

In maart 2007 begon een werkgroep bestaande uit zes huisartsen en één aios huisartsgeneeskunde met de herziening van de NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies. De werkgroep bestond uit de volgende leden: L.J. Meijer, huisarts te Amersfoort en medisch coördinator bij het MCC Eemland; A.C.A. Bruinsma, huisarts te Beverwijk; B. Drost, aios huisartsgeneeskunde bij het Academisch Medisch Centrum-Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; F.P. Hohmann, huisarts te Rotterdam; G.L. Leusink, huisarts te Breda en directeur van het Diagnostisch Centrum 's-Hertogenbosch; A.S. Pameijer, huisarts te Rotterdam en J. van Cleef, huisarts te Velsersbroek. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld.

In oktober 2007 werd commentaar op de conceptstandaard ontvangen van een aantal referenten, te weten: prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, drs. C.J.H. de Vries, drs. K.M.A. ter Haaren, dr. F.P.M.J. Groeneveld en dr. L. Peremans, huisartsen; prof. dr. H.A.M. Brölmann, prof.dr. M.E. Vierhout en dr. F.M. Helmerhorst, gynaecologen; drs. J.M.T. Oltheten en drs. S.M. van Vliet, namens de NHG-Adviesraad Standaard (NAS); drs. A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmaceutisch Kompas* namens het College voor zorgverzekeringen en drs. K. de Leest, 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 2007 werd de conceptstandaard met enkele kleine wijzigingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De werkgroep werd begeleid door drs. J.A.M. van Balen, huisarts en wetenschappelijk medewerker

van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

© 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noot 1 Normale hoeveelheid bloedverlies

Er is veel variatie tussen vrouwen wat betreft de hoeveelheid bloed die bij een menstruatie verloren wordt. In een bevolkingsonderzoek bij 476 vrouwen van 15 tot 50 jaar werd het bloedverlies gemeten met de alkaline-hematinemethode [Hallberg 1966]. De gemiddelde hoeveelheid bloedverlies was 43 ml. Bij vrouwen die hun bloedverlies als normaal beoordeelden en geen anemie hadden, was de gemiddelde hoeveelheid 33 ml. Van de vrouwen bleek 5% meer dan 80 ml bloed per menstruatie te verliezen, wat als menorrhagie gedefinieerd werd. Deze grens bleek in later onderzoek van beperkte klinische waarde te zijn. In een onderzoek met 313 vrouwen, waarbij de hoeveelheid bloedverlies gemeten werd en gerelateerd werd aan het hemoglobinegehalte en de serumferritineconcentratie, werd geconstateerd dat een bloedverlies van 120 ml of meer aanleiding geeft tot anemie [Janssen 1998]. Andere onderzoekers stelden vast dat 80 ml bloedverlies niet leidt tot anemie [Warner 2004]. Onafhankelijk van de totale hoeveelheid bloedverlies blijkt dat meer dan 90% van het bloedverlies plaatsvindt in de eerste drie dagen van de menstruatie [Rybo 1966].

Noot 2 Terminologie

Er is veel verwarring over een aantal gynaecologische termen, zoals menorrhagie, metrorragie, hypermenorrhoe en disfunctioneel bloedverlies. Een internationale groep van experts heeft daarom met behulp van een delphiprocedure overeenstemming proberen te bereiken over de dimensies voor een eenduidige beschrijving van de menstratiecyclus [Fraser 2007]. De meest eenduidige dimensies bleken frequentie, regelmaat en duur van het bloedverlies, en de hoeveelheid bloedverlies te zijn. In deze expertgroep heeft men ook voorstellen gedaan voor de definitie van de 'normale' menstruatie: cyclusduur 24 tot 38 dagen, variatie 2 tot 20 dagen (tussen de langste en de kortste cyclus gedurende een jaar), menstratieduur 4,5 tot 8 dagen en hoeveelheid bloedverlies 5 tot 80 ml per menstruatie. Deze cijfers zijn voornamelijk gebaseerd op het onderzoek van Treloar, waarbij gedurende 28 jaar gegevens werden verzameld over de duur van de menstruele cyclus [Treloar 1967]. Er waren gegevens beschikbaar over 25.825 persoonsjaren.

Noot 3 Incidentie

Vragenlijstsonderzoek in de open bevolking laat zien dat overvloedig bloedverlies vaak voorkomt (25 tot 30% van de menstruerende vrouwen) [Shapley 2004, Santer 2005]. De meerderheid van de vrouwen ervaart dit echter niet als een probleem (63%). De incidentie van *overvloedig bloedverlies* in de huisartsenpraktijk is over alle leeftijdsgroepen 5,2 per 1000 vrouwen per jaar [Van der Linden 2004]. In de continue morbiditeitsregistratie (CMR) in Nijmegen is de incidentie van overvloedig bloedverlies lager: over alle leeftijdscategorieën 3 per 1000 vrouwen per jaar, en 2,5, 4,5 en 4,5 in de leeftijdscategorieën van respectievelijk 15 tot 24, 25 tot 44 en 45 tot 64 jaar [Van de Lisdonk 2003]. De incidentie van *tussentijds en onregelmatig bloedverlies* is over alle leeftijdsgroepen 2,9 per 1000 vrouwen per jaar [Van der Linden 2004]. In de continue morbiditeitsregistratie (CMR) in Nijmegen is de incidentie van irregulair bloedverlies over alle leeftijdscategorieën 11 per 1000 vrouwen per jaar,

en 14, 18 en 13 in de leeftijdscategorieën van respectievelijk 15 tot 24, 25 tot 44 en 45 tot 64 jaar [Van de Lisdonk 2003]. De incidentiecijfers voor *postmenopauzaal bloedverlies* zijn ontleend aan de Tweede Nationale Studie [Van der Linden 2004].

Noot 4 Normale cyclusduur

Uit het in noot 2 beschreven onderzoek van Treloar blijkt dat de eerste vijf tot zeven jaren na de menarche en een periode van zes tot acht jaar voor de menopauze worden gekenmerkt door de grootste variatie in cycluslengte, waarbij zowel lange als korte cycli voorkomen [Treloar 1967]. In de leeftijdsgroep van 20 tot 40 jaar zijn de cycli het meest regelmatig.

Noot 5 Onderliggende afwijkingen bij abnormaal vaginaal bloedverlies

In het Transitieproject wordt vermeld dat overvloedig of onregelmatig bloedverlies bij 68% van de vrouwen niet tot een nadere diagnose leidt en bij 7% wordt veroorzaakt door myomen. Bijwerkingen van geneesmiddelen, hormonale anticonceptiva of een spiraaltje zijn de oorzaak van bloedverlies bij respectievelijk 5, 4 en 1% van de vrouwen. Tussentijds bloedverlies blijft bij 50% van de vrouwen zonder nadere diagnose. Bijwerkingen van geneesmiddelen en hormonale anticonceptiva worden als oorzaak genoemd bij respectievelijk 20 en 8%. Een spiraaltje en infecties in het kleine bekken zijn beide bij 1% van de vrouwen de oorzaak [Okkes 2005]. Bij bovenstaande cijfers kan de kanttekening worden geplaatst dat in het transitieproject bij een groot deel van de vrouwen geen aanvullende diagnostiek is verricht. Verdere gegevens uit de eerste lijn over het voorkomen van relevante uteriene pathologie zijn niet voorhanden.

Noot 6 Overvloedig bloedverlies zonder onderliggende oorzaak

Vormen van vaginaal bloedverlies van uteriene oorsprong waaraan geen aantoonbare lokale organische oorzaak ten grondslag ligt, worden in de literatuur aangeduid met de term disfunctionele bloedingen [Speroff 2005]. Deze bloedingen berusten op een verstoring van de neuro-endocriene regulatie van de menstruele cyclus. Disfunctionele bloedingen zijn onder andere:

- oestrogene doorbraakbloedingen, waarbij het door oestrogenen gestimuleerde endometrium onvoldoende wordt ondersteund door progesteron. Dit is vaak het geval bij anovulatoire cycli: de proliferatiefase gaat niet over in de secretiefase, zodat het endometrium gedeeltelijk wordt afgestoten, op een tijdstip dat meestal afwijkt van dat waarop de menstruatie wordt verwacht;
- oestrogene onttrekkingsbloedingen, waarbij het endometrium in de proliferatiefase gedeeltelijk wordt afgestoten door het wegvallen van of door onvoldoende oestrogene stimulatie;
- progestagene onttrekkingsbloedingen, waarbij het corpus luteum onvoldoende progesteron produceert om de opbouw tot stevig secretorie endometrium volledig te laten slagen. Het resultaat lijkt op een oestrogene doorbraakbloeding: gedeeltelijke afstoting van het endometrium op een tijdstip dat meestal afwijkt van dat waarop de menstruatie wordt verwacht, meestal eerder.

Noot 7 Geneesmiddelen

Menstruatiestoornissen kunnen optreden als bijwerking van corticosteroiden [Commissie Farmaceutische Hulp 2007]. Gegevens over de frequentie van deze bijwerking werden niet gevonden. Bij intra-articulare injecties met corticosteroiden is incidenteel melding gemaakt van menstruatiestoornissen en postmenopauzaal bloedverlies [Hunter 1999, Van der Windt 1998]. Het optreden

van overvloedig bloedverlies bij vrouwen die met orale anticoagulantia worden behandeld, is onderzocht door Van Eijkeren et al. Bij elf vrouwen die orale anticoagulantia gebruikten, werd gedurende één cyclus het menstruele bloedverlies gemeten. Het gemiddelde bloedverlies was 98 ml [Van Eijkeren 1990]. Vergeleken met het gemiddelde bloedverlies in de algemene populatie (43 ml) geeft dit steun aan de veronderstelling dat bij gebruik van orale anticoagulantia de menstruaties heviger zijn. Calciumantagonisten kunnen incidenteel overvloedig bloedverlies veroorzaken [Aronson 2006]. Ten slotte kan bij gebruik van aromataseremmers, ritonavir, SSRI's en venlafaxine overvloedig bloedverlies voorkomen [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2007].

Noot 8 Myomen

Vrouwen met myomen hebben vaker last van overvloedig bloedverlies. Uit een cohortonderzoek (n = 910) bij vrouwen van 35 tot 49 jaar in de regio Washington bleek dat 46% van de vrouwen met myomen overvloedig bloedverlies rapporteerden, tegen 28% van de vrouwen zonder myomen [Wegienka 2003]. Ook de hoeveelheid gebruikt opvangmateriaal was groter bij vrouwen met myomen. Vrouwen met submucieuze myomen rapporteerden niet vaker overvloedig bloedverlies dan vrouwen met intramurale en subserieuze myomen. Myomen komen ook regelmatig voor bij vrouwen zonder klachten van overvloedig bloedverlies: vaginale echoscopie bij honderd vrouwen zonder abnormaal bloedverlies liet bij 13% intramurale myomen en bij 10% poliepen zien [Clevenger-Hoef 1999]. Uit een prospectief Amerikaans cohortonderzoek bij premenopauzale vrouwen bleek dat de incidentie van myomen bij negroïde vrouwen verhoogd is. De incidentie per 1000 vrouwen per jaar was 8,9 bij blanke vrouwen en 30,9 bij negroïde vrouwen (RR 3,25; 95%-BI 2,71-3,88) [Marshall 1997]. De biologische basis voor de verhoogde incidentie bij het negroïde ras is onbekend.

Noot 9 Stollingsafwijkingen

In een review van elf onderzoeken bij 988 vrouwen met menorrhagie varieerde de prevalentie van de ziekte van von Willebrand in de individuele onderzoeken van 5% (bij vrouwen met menorrhagie in de algemene bevolking) tot 24% (in een polikliniek voor stollingsstoornissen). De gemiddelde prevalentie was 13% (95%-BI 11-15,6%). De prevalentie in de algemene bevolking ligt rond 1%. De ziekte van von Willebrand komt meer voor bij blanke vrouwen dan bij negroïde vrouwen; de reden is onbekend [Shankar 2004]. Screening op de ziekte van von Willebrand kan zinvol zijn bij vrouwen die vanaf de menarche menorrhagie hebben, en daarnaast als de (familie)anamnese positief is voor bloedingsneiging. Vraag naar de voorgeschiedenis wat betreft bloedingsrisico: bloedverlies postpartum, bloedverlies na tandextractie, postoperatief bloedverlies en hematomen. Het aantonen van de ziekte van von Willebrand is complex. Bepaal in eerste instantie de trombocytenconcentratie en de bloedingstijd. Overleg bij afwijkende waarden met het regionale laboratorium over de vervolgebepalingen.

Noot 10 Hypothyreoïdie

De relatie tussen hypothyreoïdie en overvloedig bloedverlies wordt in leerboeken regelmatig genoemd. Er zijn echter nauwelijks wetenschappelijke gegevens op dit gebied. In een Grieks tweedelijns case-controlonderzoek bij patiënten met hypothyreoïdie bleek er bij 12 van de 171 vrouwen met hypothyreoïdie vóór het starten van medicatie sprake te zijn van hypermenorrhoe/menorrhagie in vergelijking met 2 van de 214 vrouwen uit de controlegroep [Krassas 1999]. Een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn dat de cycli bij

hypothyroïdie regelmatig anovulatoir zijn. In dezelfde setting in Griekenland is een case-controlonderzoek gedaan bij patiënten met hyperthyroïdie. Bij 2 van de 214 vrouwen met hyperthyroïdie was vóór het starten van medicatie sprake van hypermenorroe in vergelijking met 2 van de 214 vrouwen uit de controlegroep. Er werd dus geen verschil gevonden in voorkomen van overvloedig bloedverlies [Krassas 1994].

Noot 11 **Anemie**

In het onderzoek van Hallberg bleek dat 67% van de vrouwen die meer dan 80 ml bloed per menstruatie verloren een anemie had [Hallberg 1966]. In hoeveel tijd de anemie ontstaat is onbekend. In de groep die minder dan 60 ml bloed verloor had 23% van de vrouwen een anemie.

Noot 12 **Anovulatoire cycli**

Ovulatoire cycli zijn een voorwaarde voor een regelmatige menstruatie. In de eerste twee jaar na de menarche is ongeveer de helft van de cycli anovulatoir. Ongeveer vijf jaar na de menarche is het aandeel van ovulatoire cycli 80% [Matytsina 2006]. Een soortgelijke periode met onregelmatige menstruaties doet zich voor in de zes tot acht jaar voor de menopauze [Trelor 1967]. Het is aannemelijk dat ook die onregelmatigheid wordt veroorzaakt door anovulatoire cycli.

Noot 13 **Risicofactoren endometriumcarcinoom**

Risicofactoren voor het endometriumcarcinoom zijn: gebruik van hormonale substitutietherapie (met alleen oestrogenen), erfelijk non-polyposis colorectaal carcinoom, obesitas in combinatie met diabetes, hypertensie en endoog van exo-geen verhoogde oestrogeenconcentratie [Sahdev 2007]. Er is een associatie tussen het polycysteus ovariumsyndroom en het endometriumcarcinoom [Hardiman 2003]. Mogelijk is dit het gevolg van het feit dat enkele risicofactoren zowel geassocieerd zijn met het polycysteus ovariumsyndroom als met het endometriumcarcinoom (hyperinsulinemie en obesitas). Bij vrouwen ouder dan 50 jaar die tamoxifen krijgen ter behandeling van het mammacarcinoom, is het risico op endometriumcarcinoom ruim viermaal zo hoog [Gelmon 2000]. De reden hiervoor is dat tamoxifen naast een antioestrogene werking op het mammaweefsel ook een zwak oestrogeen effect op het endometrium heeft. Het risico is groter bij langduriger gebruik en hogere doseringen. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met een endometriumcarcinoom die langdurig tamoxifen hebben gebruikt een slechtere prognose hebben [Bergman 2000].

Noot 14
Tussentijds bloedverlies op een vast tijdstip
Een midcyclische bloeding wijst op een tekort aan oestrogenen of op een ovulatiebloeding [Speroff 2005]. Een premenstruele bloeding ontstaat meestal door een relatief tekort aan progesteragenen.

Noot 15
Chlamydia-infectie
Chlamydia trachomatis kan cervicitis en vervolgens endometritis veroorzaken. Cervicitis kan leiden tot postcoïtaal bloedverlies en endometritis tot tussentijds bloedverlies. Het is onduidelijk of tussentijds of postcoïtaal bloedverlies als eerste teken van een chlamydia-infectie vaak voorkomt. Chlamydia-infecties lijken vaker voor te komen dan gemiddeld bij vrouwen met tussentijds of postcoïtaal bloedverlies. In een Amerikaans case-controlonderzoek bij vrouwen die meer dan drie maanden orale anticonceptiva slikten, bleek bij 29,2% van de vrouwen met intermenstrueel bloedverlies (spotting) een chlamydia-infectie voor te komen, in vergelijking met 10,7% van de controlepersonen [Krettek 1993].

In een screeningsonderzoek (n = 8383) naar chlamydia-infectie in Nederland bleek intermenstrueel bloedverlies bij 6,5% van de vrouwen met een chlamydia-infectie voor te komen, in vergelijking met 2,4% van de vrouwen zonder infectie [Van Bergen 2005]. Voor postcoïtaal bloedverlies was dit respectievelijk 5,6 en 2,4%. Het optreden van postcoïtaal bloedverlies in de voorafgaande vier weken bleek in dit onderzoek een onafhankelijke risicofactor te zijn. De NHG-Standaard Het soa-consult adviseert bij intermenstrueel en postcoïtaal bloedverlies de mogelijkheid van een soa te overwegen. Het lijkt daarom verstandig bij tussentijds en postcoïtaal bloedverlies zonder aanwijsbare andere oorzaak, zeker bij risicogroepen, onderzoek naar de aanwezigheid van een chlamydia-infectie te verrichten.

Noot 16 **Tussentijds bloedverlies op een wisselend tijdstip**

Een meta-analyse (3 RCT's; n = 2956) laat zien dat gemiddeld 23% van de rokers gedurende zes cycli last had van spotting en doorbraakbloedingen tijdens pilgebruik, terwijl van de niet-rokers 19% gedurende deze periode spotting en doorbraakbloedingen meldde [Rosenberg 1996]. In elke cyclus was het percentage rokers dat bloedingen rapporteerde significant hoger dan het percentage niet-rokers (het RR liep op van 1,30 in de eerste cyclus tot 1,86 in de zesde cyclus). De onderzoekers vonden ook een relatie tussen het aantal sigaretten en de frequentie van het bloedverlies: tijdens de zesde cyclus vanaf het begin van het pilgebruik hadden vrouwen die meer dan zestien sigaretten per dag rookten bijna drie keer zo veel kans op spotting als de niet-rokende vrouwen. Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor het voorkomen van spotting bij rokers die hormonale anticonceptiva gebruiken. Mogelijk interfereert nicotine met de synthese van steroïden, waardoor een grotere hoeveelheid androgenen wordt geproduceerd [Grossmann 2006]. Een andere verklaring is dat bij rokers de omzetting van oestrogenen versneld is door inductie van CYP1A1, A2 en mogelijk ook 2E1 door polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Onbekend is of roken bij vrouwen die geen hormonale anticonceptiva gebruiken ook spotting kan veroorzaken.

Bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken en niet roken zijn spotting en doorbraakbloedingen mogelijk het gevolg van de residuale folliculaire activiteit in de stopweek. Door gynaecologen wordt daarom soms het advies gegeven de stopweek van zeven naar drie dagen in te korten. Voor dit advies werd echter geen onderbouwing gevonden.

Noot 17
Voorkomen endometriumcarcinoom
Volgens het Transitieproject wordt bij 8% van de vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies uiteindelijk de diagnose 'andere maligne neoplasmata' gesteld [Okkes 2005]. In een prospectief Scandinavisch onderzoek bij 457 vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies die naar de gynaecoloog waren verwezen, werd bij geen van de vrouwen jonger dan 50 jaar een endometriumcarcinoom gevonden, terwijl dit bij 23,8% van de vrouwen ouder dan 80 jaar wel het geval was [Gredmark 1995]. In een onderzoek naar de prevalentie van uterusafwijkingen bij vrouwen die werden verwezen voor abnormaal vaginaal bloedverlies (n = 1202, waarvan 287 postmenopauzaal), werd met behulp van hysteroscopie bij 52% van de postmenopauzale vrouwen een normaal of inactief endometrium gevonden. 22% van de postmenopauzale vrouwen had een endometriumpoliep, 9% een endocervicale poliep en 7% een endometriumcarcinoom [Emanuel 1995].

Noot 18
Beleving van de menstruatie
Een kwalitatief onderzoek met behulp van

semigestructureerde interviews (n = 44) naar de beleving van de menstruatie bij vrouwen uit verschillende culturen in Londen bevestigt het beeld dat er ongeschreven regels zijn met betrekking tot de menstruatie [O'Flynn 2006]. De menstruatie moet onzichtbaar zijn en vrouwen nemen allerlei maatregelen om doorlekken en bloedvlekken in de kleding te voorkomen. Vrouwen praten alleen met vrouwen die zij goed kennen of met hun seksuele partner over de menstruatie. Bij werkverzuim worden andere klachten ('niet lekker voelen', 'buikpijn') als oorzaak opgegeven. Bij de behandeling van abnormaal bloedverlies is het beheersen/plannen van de menstruatie voor veel vrouwen belangrijk.

Negatieve seksuele ervaringen kunnen de beleving van de menstruatie beïnvloeden. Een vragenlijstsonderzoek bij alle patiënten van een Nederlandse huisartsenpraktijk (n = 1805; respons 65%) naar het voorkomen van menstruatieklasten toont aan dat vrouwen die in het verleden seksueel zijn misbruikt, significant vaker klachten van overvloedig bloedverlies hebben dan vrouwen die niet seksueel misbruikt zijn (19 versus 25%) [Vink 2006]. Ook dysmenorroe en cyclusproblemen komen significant vaker voor. Het is dus zinvol bij vrouwen met onverklaarde menstruatieklasten na te gaan of er in het verleden sprake is geweest van seksueel misbruik. Volgens de islam zijn vrouwen tijdens de menstruatie niet rein. Zij mogen dan geen seksueel contact hebben, zijn in die periode vrijgesteld van vasten (tijdens de ramadan) en zij mogen geen moskee bezoeken [Hoekstra 2001]. Vaak bereiden menstruerende vrouwen geen eten [Richters 2003]. De menstruatie behoort ten minste een dag en een nacht te duren, tot maximaal vijftien dagen. Overvloedig bloedverlies wordt minder vaak als een probleem gezien dan geen bloedverlies. De enige reden waarom een menstruatie weg kan blijven is een zwangerschap. Daarom zijn hormonale anticonceptiva die regelmatig gepaard gaan met amenorroe (Depo-Provera, levonorgestrelbevattend spiraaltje) vaak niet acceptabel. Als er sprake is van abnormaal vaginaal bloedverlies mogen vrouwen wel bidden en naar de moskee gaan als zij zich vooraf reinigen. Ook in veel andere culturen wordt de menstruatie als onrein gezien.

Noot 19 **Werk**

De impact van hevige bloedverlies op het werk kan groot zijn: in een onderzoek (n = 214) naar verschillende behandelmethoden voor hevige vaginaal bloedverlies gaf 40% van de vrouwen aan dat zij niet buitenshuis konden werken gedurende hun menstruatie [Loffer 2001]. Een ander onderzoek bij vrouwen met overvloedig bloedverlies ten gevolge van myomen (n = 525) gaf eenzelfde percentage vrouwen aan dat zij gedurende de menstruatie hun werk verzuimden [Pron 2003].

Noot 20 **Anamnese**

Anamnestic hevige bloedverlies is klinisch gezien (gemeten met de alkaline-hematinemethode) niet altijd hevige bloedverlies. Er is een verschil in het ervaren van de hoeveelheid bloed die wordt verloren en de gemeten hoeveelheid. Zo bleek in een onderzoek bij 207 vrouwen die een ziekenhuis bezochten in verband met hevige bloedverlies, dat slechts 49% van de vrouwen meer dan 80 ml bloed per menstruatie te hebben verloren [Higham 1999]. Wanneer een vrouw een menstruatie als hevige aanmerkt, wordt echter niet de absolute hoeveelheid bloedverlies bedoeld, maar de impact van het vloeien op het dagelijks leven. Het probleem kan zijn: de acute moeilijk te hanteren hoeveelheid bloed die in de eerste dagen van de menstruatie wordt verloren (onder andere doorlekken) of de verandering in het cyclische patroon [Warner 2004]. Een menstruatie wordt als heviger ervaren als er ook pijn aanwezig is [Hurskainen 2001]. In een onderzoek bij 226 vrouwen met anam-

nestisch hevig vaginaal bloedverlies (waarvan 34% > 80 ml bloedverlies) bleken de volgende factoren voorspellend voor de hoeveelheid bloedverlies te zijn: het benoemen van de cyclus als hevig, aantal en grootte van de bloedstolsels (groter dan een 2 euromuntstuk), laag ferritine- en hemoglobinegehalte, totale hoeveelheid maandverband en tampons die in een cyclus nodig zijn, benodigde snelheid van verwisselen van materiaal (minder dan 2 uur), vervangen van verbandmateriaal gedurende de nacht, doorleken in ondergoed of beddengoed, en het aantal dagen dat dubbele bescherming (maandverband en tampons) nodig is [Warner 2004].

Noot 21 Lichamelijk onderzoek

In de eerste vijf jaar na de menarche wordt onregelmatig bloedverlies vrijwel altijd veroorzaakt door anovulatoire cycli. Pas vijf jaar na de menarche is het aandeel van ovulatoire cycli 80%, hetgeen als normaal wordt beschouwd in de vruchtbare levensfase [Matytsina 2006]. Bij deze groep vrouwen leveren bevindingen bij inwendig onderzoek geen wezenlijke bijdrage aan de diagnostiek en het beleid. In de zeldzame gevallen dat er wel een onderliggende oorzaak is, zal dit aandoeningen betreffen die niet tijdens inwendig onderzoek worden gediagnosticeerd (bijvoorbeeld stollingsstoornissen of genesmiddelengebruik) [Hein 1984, Johnson 1991]. Neoplasmata zijn in deze groep uiterst zeldzaam. Bij jonge vrouwen afkomstig uit landen waarin besnijdenis veel voorkomt, is inspectie van de vulva en het perineum belangrijk om de meest verregaande vorm van besnijdenis, de infibulatie, te signaleren omdat dit vaak tot menstruatiestoornissen leidt (vooral dysmenorroe en een langdurige menstruatie) [Pharos. Focal point Meisjesbesnijdenis 2007]. Bij een infibulatie worden clitoris en kleine schaamlippen volledig verwijderd en de grote schaamlippen aaneengehecht met een kleine opening voor het lozen van urine en menstruatiebloed. Het is belangrijk zich te realiseren dat de betrouwbaarheid van het vaginaal toucher bij het gynaecologisch onderzoek wordt beïnvloed door diverse factoren, zoals leeftijd en lichaamsbouw van de vrouw, maar ook door de ervaring van de onderzoeker. In een onderzoek naar de betrouwbaarheid van het vaginaal toucher voor het aantonen van myomen en ovariumpathologie (met transvaginale echoscopie als gouden standaard), werd een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 93% voor het opsporen van myomen gevonden, en een sensitiviteit van 33% en een specificiteit van 86% voor het opsporen van ovariumpathologie [Essed 2001].

Noot 22 Transvaginale echoscopie bij premenopauzaal bloedverlies

Nog niet in alle regio's is het mogelijk transvaginale echoscopie in eigen beheer aan te vragen. In dat geval kan de huisarts transabdominale echoscopie aanvragen. Bij vrouwen met een intact hymen heeft abdominale echoscopie de voorkeur. Bij afwijkende bevindingen bij transvaginale echografie wordt gewoonlijk aanvullende diagnostiek uitgevoerd. Het verschilt per centrum of er watercontrastechografie of diagnostische hysteroscopie wordt gedaan. Beide onderzoeksmethoden hebben een grotere accuratesse dan transvaginale echoscopie als het aankomt op diagnosticeren van intra-uteriene pathologie zoals myomen of poliepen [De Kroon 2003, Farquhar 2003]. Watercontrastechografie heeft als voordeel dat deze methode minder invasief en goedkoper is dan diagnostische hysteroscopie. Bij diagnostische hysteroscopie kan echter meteen weefsel voor histologisch onderzoek worden verkregen. Deze aanvullende onderzoeken zijn momenteel niet rechtstreeks vanuit de eerste lijn aan te vragen.

Noot 23 Hb-bepaling

Uit het onderzoek van Hallberg is bekend dat 67% van de vrouwen die meer dan 80 ml bloed per menstruatie verliezen, een anemie heeft [Hallberg 1966]. In hoeveel tijd dit ontstaat is onbekend. Door de Hb-bepaling kan men een indruk krijgen over de mate van bloedverlies en de noodzaak tot behandeling.

Noot 24 Cervixcarcinoom

Bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies is het van belang een cervixuitstrijk te maken ter uitsluiting van een cervixcarcinoom. In een onderzoek waarin vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies en een dun endometrium bij transvaginale echoscopie gemiddeld 7,5 jaar gevolgd werden, werd bij 2 van de 332 vrouwen een cervixcarcinoom vastgesteld. Dit was twee keer zo veel als verwacht kon worden [Epstein 2006]. Speculumonderzoek kan daarnaast ook niet-gynaecologische maligniteiten aan het licht brengen; ook deze kunnen de oorzaak zijn van postmenopauzaal bloedverlies [Dijkwel 2005].

Noot 25 Transvaginale echoscopie bij postmenopauzaal bloedverlies

Uit een meta-analyse (57 onderzoeken; n = 9031) naar de accuratesse van transvaginale echoscopie bij een afkappunt ≤ 4 mm blijkt dat een negatief testresultaat het risico op een endometriumcarcinoom verlaagt van 14% (95%-BI 13,3-14,7) naar 1,2% (95%-BI 0,4-1,9) [Gupta 2002]. Het afkappunt van 4 mm is in overeenstemming met de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie [NVOG 2003a]. Twee onderzoeken met een lange follow-up (n = 332; gemiddelde follow-upduur 7,5 jaar, en n = 257, follow-upduur 10 jaar) bevestigden dit beleid: bij geen van de vrouwen bij wie de endometriumdikte minder was dan 4 mm, werd gedurende de follow-upperiode een endometriumcarcinoom gevonden [Gull 2003, Epstein 2006]. Bij een endometriumdikte van meer dan 4 mm is het stellen van een oorzakelijke diagnose door histologisch onderzoek noodzakelijk. Hierbij kunnen minder invasieve aspiratietechnieken zoals de Vabracurette of de Pipelle gebruikt worden. De techniek van een poliklinische endometriumbiopsie is eenvoudig en geeft in ongeveer 93% van de gevallen adequate preparaten [Clark 2002]. In enkele ons omringende landen wordt deze techniek ook wel in de eerste lijn uitgevoerd. Helaas sluit een negatieve test pathologie niet uit. Ondanks een negatieve endometriumbiopsie moet een vrouw bij persistente klachten worden doorverwezen voor verder onderzoek. Omdat vrouwen zowel bij een positieve als bij een negatieve test naar de tweede lijn verwezen moeten worden, heeft de test voor de huisarts geen toegevoegde waarde.

Noot 26 Sub-50-pil en levonorgestrel afgevend spiraaltje

In een Cochrane-review naar de effectiviteit van orale anticonceptiva bij overvloedig vaginaal bloedverlies werd geen onderzoek gevonden waarin orale anticonceptiva werden vergeleken met placebo [Iver 1997]. Er werd één klein cross-sectioneel vergelijkend onderzoek (n = 45) gevonden waaruit geen verschil in effectiviteit van mefenaminezuur, danazol en naproxen bleek. Het bloedverlies verminderde in dit onderzoek met 43%. In een andere Cochrane-review werden ook geen RCT's gevonden naar de effectiviteit van het levonorgestrel afgevend spiraaltje in vergelijking met placebo [Lethaby 2005]. Het levonorgestrel afgevend spiraaltje bleek effectiever te zijn dan norethisteron (één onderzoek; n = 44) en mefenaminezuur (twee onderzoeken; n = 30 en n = 51). Bij het levonorgestrel afgevend spiraaltje zag men een reductie van 74 tot 94% van de hoeveelheid bloed die werd verloren [Stewart 2001].

Vrouwen zijn over het algemeen tevreden over het gebruik van het levonorgestrel afgevend spiraaltje. Een deel van de vrouwen wordt na enkele maanden amenorriësch (ongeveer 30%). Een deel van de vrouwen kiest uiteindelijk toch voor een andere behandeling (thermale ablatie, uterusextirpatie) [Hurskainen 2004, Busfield 2006]. *Conclusie van de werkgroep:* zowel OAC als het levonorgestrel afgevend spiraaltje zijn effectief wat betreft de reductie van de hoeveelheid bloed die wordt verloren. Er zijn aanwijzingen dat het levonorgestrel afgevend spiraaltje het bloedverlies sterker reduceert dan OAC. Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met beide middelen. De keuze voor OAC of het plaatsen van een levonorgestrel afgevend spiraaltje zal dan ook na afwegen van de voor- en nadelen door de vrouw gedaan moeten worden.

Noot 27 Tranexaminezuur

Tranexaminezuur is een antifibrinolyticum. Uit een Cochrane-review (zeven onderzoeken; n = 193) blijkt dat tranexaminezuur effectief is bij de reductie van de hoeveelheid bloed die wordt verloren door vrouwen met overvloedig menstrueel bloedverlies [Lethaby 2000a]. Tranexaminezuur lijkt effectiever dan mefenaminezuur, ethamsylaat en norethisteron (maar gezien de kleine onderzoeken is dit niet zeker). Tranexaminezuur werd niet vergeleken met hormonale anticonceptiva. Het vermindert het vaginaal bloedverlies met 40 tot 50%. Het wordt over het algemeen goed verdragen, maar kan misselijkheid, dyspepsie, diarree en duizeligheid veroorzaken (1-10%). Op basis van enkele casuïstische mededelingen van trombo-embolieën bij gebruik van tranexaminezuur is er discussie geweest over een mogelijk verhoogd risico op trombo-embolische processen. In een onderzoek naar achttien jaar tranexaminezuurgebruik in Zweden werd echter geen verhoogd risico op trombo-embolieën gevonden [Rybo 1991].

Noot 28 Stoppen met medicatie

Over het al of niet terugkeren van overvloedig vaginaal bloedverlies na het staken van de medicatie zijn onvoldoende gegevens voorhanden. Aangenomen wordt dat bij een aantal vrouwen na overbrugging van een periode van anovulatie weer een normaal patroon optreedt. NSAID's en tranexaminezuur werken alleen in de periode dat ze worden ingenomen, maar ook het blijvende effect van progestagenen ('chemische curettage') is niet bewezen.

Noot 29 Acuut hevig bloedverlies

In de Amerikaanse literatuur wordt melding gemaakt van intraveneuze toediening van geconjugeerd oestrogeen in een dosis van 25 mg per vier uur totdat de bloeding tot staan is gekomen, gevolgd door oraal oestrogeen plus progestativa. Dit betreft vrouwen met dermate hevig bloedverlies dat direct ingrijpen noodzakelijk is. Bij iets minder hevig bloedverlies, dat in de huisartsenpraktijk behandeld kan worden, is het gebruik van hoge doses progestagenen een goede mogelijkheid. Daarmee vermindert het vloeien binnen 8 à 12 uur en verwacht kan worden dat het binnen 24 à 48 uur stopt [Fraser 1989]. Vergelijkingen van progestagenen onderling zijn schaars. Ervaring met het gebruik speelt een belangrijke rol. Daarnaast zijn het gebruiksgemak en de prijs van belang. Vanwege de eenmaal daagse toediening en de lage prijs is er in deze standaard voor gekozen lynestrenol als voorbeeld te noemen. Desgewenst kan een andere variant worden voorgeschreven. Indien het bloedverlies na tien dagen nog niet gestopt is, kan – eventueel in overleg met een gynaecoloog – de behandeling langer worden voortgezet of kan de dosis worden verhoogd.

Noot 30**Sub-50-pil bij acuut hevige bloedverlies**

In de eerste versie van de standaard werd op grond van theoretische overwegingen geadviseerd bij overvloedig bloedverlies dat langer dan een week bestaat een sub-50-pil in de dosering van 4 dd 1 voor te schrijven. Dit advies was gebaseerd op de theorie dat bij langdurig overvloedig bloedverlies het endometrium niet meer tot rijping kon worden gebracht met alleen een progestatium. Zowel bij de vorige update in 2001 als bij de huidige update van de standaard is echter geen onderzoek gevonden ter onderbouwing van dit advies. Daar komt bij dat gynaecologen dit advies zelden of nooit geven en dat het toedieningsvoorschrift tot verwarring kan leiden bij patiënten en apothekers. Op grond van deze argumenten heeft de werkgroep ervoor gekozen dit advies te laten vervallen.

Noot 31**Beleid bij myomen**

Bij vrouwen met myomen verminderen hormonale anticonceptiva het bloedverlies met 25% [Nilsson 1971]. In het verleden veronderstelden men bij het gebruik van orale anticonceptiva een verhoogd risico op het ontstaan van myomen. Er zijn echter ook aanwijzingen dat orale anticonceptiva een beschermend effect hebben op het ontstaan van myomen [Chiapparino 1998, Wise 2005]. Er zijn verschillende 'case reports' en klinische onderzoeken (waarvan de meeste klein van omvang en van matige kwaliteit) waaruit blijkt dat het levonorgestrelspiraaltje bij vrouwen met myomen het bloedverlies effectief reduceert [Kaunitz 2007]. Onduidelijk is of het levonorgestrel afgevend spiraaltje het volume van de myomen kan verminderen [Soysal 2005, Inki 2002, Magalhaes 2007]. Er zijn aanwijzingen dat het risico op expulsië van het spiraaltje iets verhoogd is. Onduidelijk is of het spiraaltje ook effectief is bij vrouwen met een fors vergrote uterus en bij vrouwen met in het cavum uitpuilende submucuze myomen. Meestal worden vrouwen met dergelijke myomen geëxcludeerd uit het onderzoek. In één onderzoek van matige kwaliteit bij 32 vrouwen met submucuze myomen die geen uterusextirpatie wilden, zag men na twaalf maanden een aanzienlijke vermindering van het bloedverlies (gemeten met een scorekaart, gemiddeld ruim 94%). Vrouwen werden in dit onderzoek geïnccludeerd als zij minimaal één submucuze myoom hadden dat voor minder dan de helft in het cavum uteri uitpuilde (< 5 cm) en als de uterusgrootte kleiner dan 380 ml was. Tien vrouwen hadden ook submucuze myomen die voor meer dan de helft in het cavum uteri uitpuilden (< 3 cm) [Soysal 2005]. Het advies over het gebruik van progestagenen bij overvloedig bloedverlies door myomen is niet goed te onderbouwen op grond van vergelijk-

kend onderzoek. Het is gebaseerd op langdurige ervaring in de praktijk. In overeenstemming met de Richtlijn Menorrhagie van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is het voorschrift veranderd [NVOG 2003b]. Progestagenen toegediend in de luteale fase (15e-25e dag van de cyclus) blijken bij vrouwen met overvloedig bloedverlies zonder onderliggende oorzaak namelijk significant minder effectief te zijn dan andere medicamenten [Lethaby 2000b]. Behandeling gedurende 21 dagen van de cyclus (5e-25e dag) resulteert wel in een forse reductie van de hoeveelheid bloed die wordt verloren, maar kan meer bijwerkingen veroorzaken. In twee trials naar de werking van NSAID's (respectievelijk naproxen en ibuprofen) bij overvloedig bloedverlies bleek dat deze middelen het bloedverlies bij vrouwen met myomen niet verminderden [Ylikorkala 1986, Mäkäräinen 1986].

Noot 32**Beleid bij het koperhoudende spiraaltje**

Een Cochrane-review (tien onderzoeken; n = 2702) laat zien dat NSAID's het bloedverlies verminderen bij vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies die een koperhoudend spiraaltje gebruiken [Grimes 2006]. Tranexaminezuur lijkt in dergelijke gevallen effectiever te zijn dan NSAID's (50% reductie bij gebruik van tranexaminezuur versus 20% reductie bij gebruik van diclofenac), maar veroorzaakt meer bijwerkingen.

Noot 33**Recidiverend of persisterend postmenopauzaal bloedverlies**

Uit een retrospectief onderzoek bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies (n = 394) bleek dat gedurende de follow-upperiode van tien jaar bij 26% van de vrouwen een recidiefloeding voorkwam [Gull 2003]. Bij zeven vrouwen (3%) werd een endometriumcarcinoom vastgesteld en bij één vrouw (0,4%) een vaginacarcinoom. Er werd geen endometriumcarcinoom gediagnosticeerd bij vrouwen die geen recidiefloeding hadden. In een ander retrospectief onderzoek bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies bij wie de endometriumdikte bij transvaginale echoscopie minder was dan 4 mm (n = 332; gemiddelde follow-upduur 7,5 jaar), zag men bij 12% recidiefloedingen [Epstein 2006]. Bij drie vrouwen werd bij het eerste consult een endometriumcarcinoom vastgesteld en bij vijf vrouwen een cervixcarcinoom. Gedurende de follow-upperiode werd bij geen van de vrouwen een endometriumcarcinoom gediagnosticeerd en bij twee vrouwen een cervixcarcinoom (waarvan één vrouw een recidiefloeding had). Bij alle vrouwen met een cervixcarcinoom was de cervixcytologie afwijkend. Het advies vrouwen naar de gynaecoloog te

verwijzen voor verdere diagnostiek als het bloedverlies langer duurt dan een week of opnieuw optreedt binnen drie maanden na de eerste episode, is in overeenstemming met de Landelijke Transmurale Afspraak Vaginaal bloedverlies in de postmenopauze [Fliekweert 2002].

Noot 34**Diagnostiek en behandeling in de tweede lijn**

Als het bloedverlies niet reageert op medicamenteuze behandeling, wordt verwijzing voor nadere diagnostiek in de vorm van transvaginale (watercontrast)echoscopie of hysteroscopie aanbevolen. Curettage heeft geen therapeutisch effect en wordt niet meer aanbevolen. Voor de chirurgische behandeling van overvloedig vaginaal bloedverlies bestaan diverse technieken. Hysterectomie is uiteraard 100% effectief bij het stoppen van het bloeden, maar is kostbaar en kan ernstige complicaties hebben. Ablatie van het endometrium is minder invasief [Lethaby 2005]. Een nadeel is dat het regelmatig noodzakelijk is de procedure te herhalen of dat alsnog een hysterectomie moet worden verricht. Voor de eerstegeneratietechnieken voor destructie van het endometrium (laser, transcervicale resectie en 'rollerball') is visualisatie van de uterus met behulp van een hysteroscoop, en dus een ervaren arts, noodzakelijk. De tweede-generatietechnieken (onder andere cryoablatie, ballonthherapie, diodelaserhyperthermie en magnetronablatie) worden blind uitgevoerd en vinden vaker plaats onder lokale verdoving. Er is voldoende bewijs dat de tweedegeneratietechnieken eenvoudiger en sneller uit te voeren zijn dan de eerstegeneratietechnieken, terwijl de tevredenheid van de patiënten en de reductie van overvloedig bloedverlies overeenkomen. Echter, problemen met het relatief complexe instrumentarium komen vaker voor. De bezorgdheid dat deze 'blinde' methoden kunnen leiden tot een darmtrauma door ongemerkte uterusperforaties werd niet bevestigd in de gepubliceerde onderzoeken. Embolisatie van de arteria uterina wordt toegepast bij overvloedig vaginaal bloedverlies veroorzaakt door myomen. In een Nederlandse RCT werd bij 76,5% van de vrouwen met myomen door embolisatie een hysterectomie voorkomen [Volkers 2007]. Embolisatie vermindert het bloedverlies, maar vergeleken met een hysterectomie zijn er meer niet-ernstige postoperatieve problemen zoals misselijkheid, pijn en koorts. Meer onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid is noodzakelijk [Gupta 2006]. Voorafgaand aan een hysterectomie worden soms GnRH-analoga voorgeschreven [Sowter 2002]. Ze veroorzaken amenorroe, maar hebben vaak bijwerkingen (overgangsklachten) door de oestrogeenderving.

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.

Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraad J, Van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-7.

Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, Lethaby A, Sprecher M, Yu Y, et al. A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006;113:257-63.

Chiapparino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998;57:11-8.

Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.

Clevenger-Hoefl M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;94:516-20.

Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas 2006. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2007.

De Kroon CD, De Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography

in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110:938-47.

Dijkwel GA, Van Huisseling JCM. Twee postmenopauzale vrouwen met vaginaal bloedverlies door niet-gynaecologische maligniteiten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2649-52.

Emanuel MH, Verdel MJC, Wamsteker K. An audit of true prevalence of intrauterine pathology: the hysteroscopic findings, controlled for patient selection in 1202 patients with abnormal uterine bleeding. *Gynaecol Endosc* 1995;4:237-41.

Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium <or=4.4 mm: long-term follow-up results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1368-74.

- Essed GGM, Nieuwenhuijzen Kruseman-Smit NJM. Fysische diagnostiek: vaginaal toucher. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:2115-20.
- Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
- Flikweert S, Emanuel MH, Boukes FS, Hemrika DJ, Brölmann HAM, Groeneveld FPM, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Vaginaal bloedverlies in de postmenopauze. *Huisarts Wet* 2002;45:129-32.
- Fraser IS. Treatment of menorrhagia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989;3:391-402.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007;87:466-76.
- Gelmon K. One step forward or one step back with tamoxifen? *Lancet* 2000;356:868-9.
- Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:133-6.
- Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006034.
- Grossman MP, Nakajima ST. Menstrual cycle bleeding patterns in cigarette smokers. *Contraception* 2006;73:562-5.
- Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:401-8.
- Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
- Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005073.
- Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:320-5.
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2.
- Hein K. The first pelvic examination and common gynecological problems in adolescent girls. *Women Health* 1984;9:47-63.
- Higham JM, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:73-6.
- Hoekstra EH, Kranenburg R. Rituelen in religieus Nederland. Gebruiken van joden, christenen, moslims, hindoes en boeddhisten in belangrijke levensfasen. Baarn: Ten Have, 2001.
- Hunter JA, Blyth TH. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf* 1999;21:353-65.
- Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *BJOG* 2001;108:281-5.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456-63.
- Inki P, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenman S, Kivela A, et al. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:381-5.
- Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000154.
- Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. Is a 30-year-old definition still valid? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78:69-72.
- Johnson CA. Making sense of dysfunctional uterine bleeding. *Am Fam Physician* 1991;44:149-57.
- Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007;75:S130-S3.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulos P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:641-4.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulos P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:655-9.
- Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GR. Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting. *Obstet Gynecol* 1993;81:728-31.
- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000a;CD000249.
- Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000b;CD001016.
- Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005a;CD001501.
- Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;CD002126.
- Loffer FD. Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:48-54.
- Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967-73.
- Matytsina LA, Zoloto EV, Sinenko LV, Greydanus DE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents: concepts of pathophysiology and management. *Prim Care* 2006;33:503-15.
- Mäkäräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effect of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:974-8.
- Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:713-20.
- NVOG. Richtlijn Diagnostiek bij abnormaal bloedverlies in de postmenopauze. 2003a. <http://www.nvog-documenten.nl> > richtlijnen > (uro)gynaecologie; geraadpleegd oktober 2007.
- NVOG. Richtlijn Myomen. 2003b. <http://www.nvog-documenten.nl> > richtlijnen > (uro)gynaecologie; geraadpleegd oktober 2007.
- O'Flynn N. Menstrual symptoms: the importance of social factors in women's experiences. *Br J Gen Pract* 2006;56:950-7.
- Okkes I, Oskam S, Van Boven K, Lamberts H. EFP: episodes of care in family practice. Epidemiological data based on the routine use of the International Classification of Primary Care (ICPC) in the Transition Project of the University of Amsterdam (1985-2003) [CD-ROM]. Amsterdam: AMC, 2005.
- Pharos. Focal point Meisjesbesnijdenis (2007). <http://www.meisjesbesnijdenis.nl>; geraadpleegd 17 december 2007.
- Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, Bell S. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril* 2003;79:112-9.
- Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:320-2.
- Richters A. Etnische pluriformiteit en kwaliteit van zorg op twee grootstedelijke poliklinieken gynaecologie/verloskunde. Leiden: LUMC, 2003.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:628-32.
- Rybo G. Menstrual blood loss in relation to parity and menstrual pattern. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:Suppl.45.
- Sahdev A. Imaging the endometrium in postmenopausal bleeding. *BMJ* 2007;334:635-6.
- Santer M, Warner P, Wyke S. A Scottish postal survey suggested that the prevailing clinical preoccupation with heavy periods does not reflect the epidemiology of reported symptoms and problems. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1206-10.
- Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:734-40.
- Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004;54:359-63.
- Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001124.
- Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;59:29-35.
- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2001;108:74-86.
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
- Van Bergen JEAM, Götz HM, Richardus JH, Hoebbe CJAM, Broer J, Coenen AJJ. Chlamydia trachomatis-infecties in 4 regio's in Nederland: resultaten van een bevolkingsonderzoek via de GGD en implicaties voor screening. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:2167-74.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. 4th ed. 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.
- Van der Windt DA, Koes BW, Deville W, Boeke AJ, De Jong BA, Bouter LM. Effectiveness of corticosteroid injections versus physiotherapy for treatment of painful stiff shoulder in primary care: randomised trial. *BMJ* 1998;317:1292-6.
- Van Eijkeren MA, Christiaens GC, Haspels AA, Sixma JJ. Measured menstrual blood loss in women with a bleeding disorder or using oral anticoagulant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1261-3.
- Vink CW, Labots-Vogeleesang SM, Lagro-Janssen AL. Meer menstruatieklachten bij vrouwen met seksueel misbruik in de anamnese. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:1886-90.

Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:519-11.

Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-ml blood loss

criterion useful in management of complaint of menorrhagia? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1224-9.

Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:431-7.

Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported

uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 2005;105:563-8.

Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986;68:10-2.

Intermezzo

Wat is passend bewijs?

Richtlijnen pretenderen evidence-based te zijn. Dat geldt ook voor de NHG-Standaarden zoals de standaard Vaginaal bloedverlies. Je zou denken dat dit een goede zaak is. Een recent rapport van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid getiteld *Passend bewijs* vraagt echter aandacht voor de mogelijke schaduwzijden van de huidige nadruk op *evidence* in het zorgbeleid.

Een behandeling waarvan de effectiviteit is aangetoond in een randomized controlled trial heeft aanmerkelijk meer kans om in een richtlijn te worden aanbevolen dan een behandeling die alleen kan bogen op minder hoog aangeschreven onderzoek. Ook bij discussies over de invulling van het basispakket is *evidence* een belangrijk criterium. Daardoor bestaat de kans dat interventies waarvan de baten minder gemakkelijk in trialverband onderzoekbaar zijn, zoals leefstijlinterventies, het onderspit delven.

De auteurs signaleren daarnaast nog een aantal gevaren van deze roep om bewijs. Zo wordt 'niet-bewezen effectief' gemakkelijk gehouden voor 'bewezen niet-effectief'. Daarnaast bestaat kans dat vragen die niet goed met trials kunnen worden beantwoord van de onderzoeksagenda verdwijnen en kan de nadruk op *evidence* ertoe leiden dat we niet meer doen wat nodig is, maar waar

bewijs voor is. Omdat het meeste bewijs wordt vergaard over medische behandelingen die ondergaan worden door welvarende mensen, heeft *evidence-based medicine* onbedoeld ook een politieke uitwerking.

Het rapport pleit ervoor om een typologie te ontwerpen van zorgvormen met daaraan gekoppeld het type bewijsmateriaal dat daarbij het beste past. In de geneeskundige praktijk worden vragen omtrent het natuurlijk beloop van ziektebeelden of bijwerkingen van geneesmiddelen niet primair beantwoord met behulp van randomized controlled trials. Op dezelfde manier zouden we kunnen besluiten dat deze onderzoeksmethode niet geëigend is bij meer complexe interventies zoals preventieprogramma's en verpleegkundige handelingen.

Het is jammer dat de auteurs van het rapport niet wat meer ingaan op de vraag hoe een dergelijke typologie eruit zou moeten zien. Het is op zich een goede zaak dat ze te midden van alle retoriek over *evidence-based medicine* wijzen op het feit dat het niet reëel is om te verlangen dat er voor iedere behandeling en voor iedere soort patiënt bewijs uit een randomized controlled trial noodzakelijk is en dat dit verlangen zijn schaduwzijden heeft. Anderzijds kan men zich afvragen of de auteurs de situatie niet wat te somber inschatten. Bij het maken van standaarden is het probleem aan de orde van de dag dat er minder bewijs is dan men zou wensen. Het is dan zaak aanbevelingen te formuleren op basis van het best

beschikbare bewijs. Feitelijk spelen extrapolaties van onderzoeksresultaten geboekt in andere groepen of geboekt met een minder hoog aangeschreven onderzoeksopzet bij het formuleren van aanbevelingen dan ook al lang een rol. In deze standaard is het gebruik van een levonorgestrel afgevend IUD bij overvloedig bloedverlies dat samenhangt met myomen daarvan een voorbeeld. Deze extrapolaties worden dikwijls gemaakt op basis van (patho)fysiologische overwegingen of combinaties van *circumstantial evidence*. Over de legitimiteit van dergelijke extrapolaties blijkt men echter gemakkelijk verschillend te kunnen oordelen. De recente kritiek in het televisieprogramma RADAR op het voorschrijven van cholesterolsyntheseremmers voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten bij ouderen en vrouwen is daarvan een voorbeeld. Omdat de effectiviteit van deze middelen bij deze groepen minder overtuigend is aangetoond, menen enkele preciezerikken dat het gebruik ervan maar beter helemaal achterwege kan blijven. Eigenlijk zou de discussie moeten gaan over de vraag wanneer extrapolaties op basis van onvolledige *evidence* gerechtvaardigd zijn. Systematische aandacht voor deze problematiek staat evenwel nog in de kinderschoenen.

Tjerk Wiersma

Raad voor de Volksgezondheid & Zorg. Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van *evidence* in het zorgbeleid. Signalering ethiek en gezondheid 2007/4. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2007.