

Premature ovariële insufficiëntie of premature onrust?

Annemarie Sliedrecht, Toine Lagro-Janssen

Bij 1 op de 100 vrouwen begint de menopauze voor het 40e levensjaar. Men spreekt dan van premature ovariële insufficiëntie (POI). POI heeft een grote impact op de fertiliteit en verhoogt het risico op hart- en vaatziekten en osteoporose. Een tijdige diagnose is belangrijk voor vrouwen met een kinderwens, maar een al te snelle diagnose kan zorgen voor onnodige ongerustheid. Huisartsen kunnen dit voorkomen door adequaat bloedonderzoek aan te vragen en dit deskundig te interpreteren.

POI heeft een grote negatieve invloed op de vruchtbaarheid, het hart- en vaatstelsel en de botdichtheid.¹ Daarom is het belangrijk dat de diagnose tijdig gesteld wordt, niet alleen in verband met een eventuele kinderwens, maar ook ten behoeve van cardiovasculair risicomangement en fractuurpreventie. Een te snel gestelde diagnose kan echter onnodig onrust zaaien. In dit artikel bespreken we hoe u als huisarts de diagnose POI kunt stellen en op welk moment verwijzing naar een gynaecoloog geïndiceerd is.

KENMERKEN POI

POI wordt gekenmerkt door secundaire oligo- of amenorroe met een verhoogde concentratie gonadotrofinen en een verlaagde oestrogenspiegel.¹ Doordat het aantal follikels in de ovaria afneemt, daalt de oestrogenspiegel. In de hypofyse stijgt de productie van follikelstimulerend hormoon (FSH) om de oestradiolproductie weer op gang te brengen, zonder resultaat (zie [figuur]).²

Meestal is het uitblijven van de menstruatie de ingangsklacht waarmee de vrouw op het spreekuur komt.³ Indien dit gepaard gaat met opvliegers en nachtzweeten maakt dat de kans op POI aanzienlijk groter, omdat deze klachten kenmerkend zijn voor een verlaagde oestrogenspiegel.⁴ Bij 60 tot 70% van de patiënten is er sprake van idiopathische POI als gevolg van een in aanleg te kleine follikelvoorraad of versnelde follikelafbraak.⁵ De differentiaaldiagnose bevat de in de [tabel] genoemde aandoeningen.³

Diagnostiek

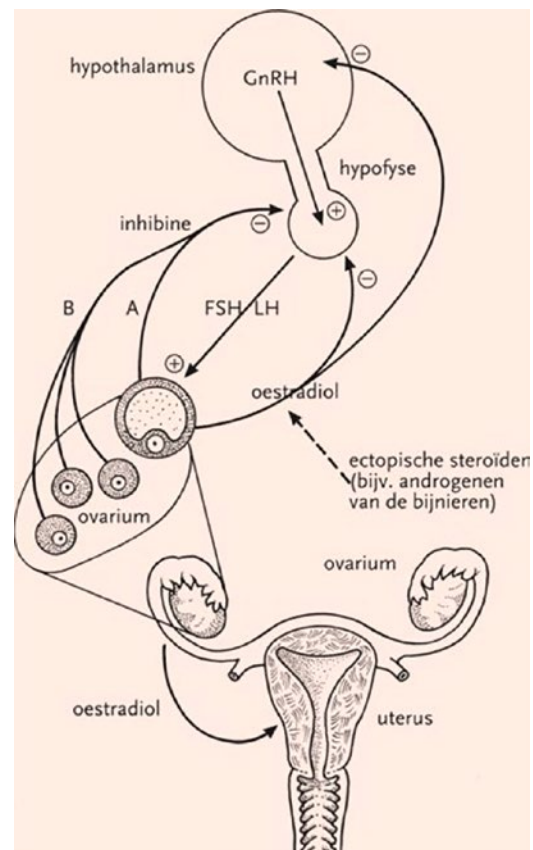
Lichamelijk onderzoek heeft geen toegevoegde waarde in de diagnostiek van POI. Bloedonderzoek is wel geïndiceerd. De meest gehanteerde criteria voor de diagnose 'POI' zijn een

MEVROUW MEIJER

Mevrouw Meijer, 33 jaar, bezoekt uw spreekuur omdat haar menstruatie al vier maanden uitblijft. Sinds enkele weken heeft ze ook opvliegers en stemmingswisselingen. Voor die tijd had ze een regulaire cyclus van 28 dagen. De menarche was op 12 jaar. Mevrouw is gezond, alleenstaand en hoogopgeleid. Ze heeft geen actuele kinderwens, maar geeft aan wel een kind te willen als ze een geschikte partner vindt. Ze vraagt of er sprake kan zijn van een vervroegde overgang of dat er ook andere verklaringen voor de klachten kunnen zijn. Ze heeft geen aandoeningen die een negatieve invloed kunnen hebben op haar fertiliteit en gebruikt geen medicatie. Ze maakt zich veel zorgen.

Figuur

Hypothalamus-hypofyse-ovariumas²



GnRH = gonadotrofine-releasing hormoon; FSH = follikelstimulerend hormoon; LH = luteïniserend hormoon.

Tabel

Differentiaaldiagnose bij premature ovariële insufficiëntie

Diagnose	Anamnese	Aanvullend onderzoek
Ovaria		
■ polycysteusovariumsyndroom (PCOS)	amenorroe/oligomenorroe, hyperandrogenisme [hirsutisme, acne, stemverlaging, alopecia androgenetica]	bij twijfel echografie (polycysteuze ovaria)
■ androgeenproducerende bijnier- of ovariumtumor	in korte tijd ontstane virilisatie	verwijzen
Hypothalamus of hypofyse		
■ hyperprolactinemie, prolactinoom	dubbelzijdige galactorroe, gezichtsvelduitval en/of hoofdpijn [macroprolactinoom]	prolactinebepaling
Overig		
■ medicamenteuze amenorroe	orale anticonceptiva, antipsychotica, antidepressiva [SSRI's, MAO remmers], anti-emetica	geen
■ functionele amenorroe	stress, afvallen, eetstoornis, intensieve sportbeoefening	indien > 1 jaar: prolactinebepaling [grotere kans op prolactinoom]
■ schildklierstoornis [hyper- of hypothyreoïdie]	klachten passend bij verlaagd of verhoogd metabolisme	TSH-bepaling

amenorroeduur ≥ 4 maanden in combinatie met een serum-FSH-concentratie > 40 IU/l (op twee momenten gemeten met een interval van minimaal vier weken en ten minste eenmaal verhoogd) en een serumoestradiolconcentratie < 100 pmol/l.^{1,3} FSH-waarden > 20 IU/l komen zelden voor bij vruchtbare vrouwen, maar een verhoogd FSH geeft geen volledige diagnostische zekerheid: de sensitiviteit is vrij laag, 0,65 tot 0,74, de specificiteit is 0,79 tot 0,94.³

Progesteron en luteïniserend hormoon (LH) zijn geen betrouwbare voorspellers voor de menopauze.³ Dit geldt ook voor het antimüllerseganghormoon (AMH), waarvan de concentratie gelijk opgaat met de daling van de follikelvoorraad. Bij vrouwen met POI is het AMH vaak laag, maar ook bij fertiele vrouwen met een reguliere cyclus kan dat al een paar jaar voor de menopauze het geval zijn.⁶ De AMH-bepaling is relatief nieuw en er is nog te weinig klinische ervaring mee opgedaan om betrouwbare voorspellingen te kunnen doen over de menopauze.⁷

Bij mevrouw Meijer wordt de diagnose bemoeilijkt doordat er sprake is van oligomenorroe (uitblijven van de menstruatie > 35 dagen en < 6 maanden), waarbij hormoonspiegels sterk kunnen wisselen. Een eenmalige FSH-bepaling is dan ook onvoldoende voor een betrouwbare diagnose. Om zekerheid te krijgen is een tweede FSH-bepaling nodig, minstens vier weken na de eerste.^{1,4}

Beleid

De gynaecoloog van mevrouw Meijer stelde terecht afwachend beleid voor. Mocht op een later moment de menstruatie opnieuw minstens vier maanden uitblijven bij een verhoogd FSH en een verlaagd oestradiol, dan kan patiënte bij een actuele kinderwens alsnog naar de gynaecoloog verwezen worden. De kans op een spontane zwangerschap is bij vrouwen met POI nog steeds 5 à 10%. De zwangerschapspercentages na eiceldonatie bedragen 25-30% per poging.⁵

De huisarts moet bij vrouwen met POI niet alleen aandacht

besteden aan de kinderwens, maar ook aan klachten die verband houden met de oestrogendeficiëntie, zoals opvliegers en urogenitale atrofie. Deze kunnen zo nodig worden behandeld met hormonale substitutietherapie (HST). Ook moet het belang benadrukt worden van strikt cardiovasculair risicomanagement en een gezonde leefstijl. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met POI ten opzichte van vrouwen die na hun 49e in de menopauze komen al op jongere leeftijd een duidelijk verhoogd risico hebben op coronariairlijden en een 69% hoger risico op overlijden door hart- en vaatziekten.⁸ Of HST het cardiovasculaire risico verlaagt, is niet bekend.⁵

Versnelde botafbraak als gevolg van oestrogendaling zorgt voor een verhoogd fractuurrisico. Om dit risico te verkleinen kan men suppletie van calcium en vitamine D adviseren, naast voldoende beweging. Vrouwen met POI die geen HST krijgen, hebben een grote kans op osteoporose; bij ongeveer de helft van hen wordt binnen twee jaar een osteopenie vastgesteld.⁹ HST voor het 50e jaar verhoogt overigens wel de kans op borstkanker, afhankelijk van de gebruiksduur en het preparaat.¹⁰

MEVROUW MEIJER, VERVOLG

U ziet geen tekenen van virilisatie en ze heeft ook geen klachten die passen bij hyperprolactinemie. Ze gebruikt geen medicatie en er zijn geen risicofactoren voor functionele amenorroe. U hebt nooit eerder een vrouw met een vervroegde overgang op uw spreekuur gezien, maar u denkt nu ernstig aan POI.

Gezien haar jonge leeftijd en uitblijvende menstruatie in combinatie met de kenmerkende opvliegers vraagt u bloedonderzoek aan naar thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en FSH. Tot uw verbazing blijkt het FSH 62 IU/l [referentiewaarde > 20 IU/l], het TSH is normaal. U vertelt mevrouw dat deze uitslag er inderdaad op kan wijzen dat ze gevraagd is in de overgang is. Mevrouw schrikt enorm van dit nieuws. Omdat u niet weet wat u verder nog kunt doen, verwijst u patiënte naar de gynaecoloog.

CONCLUSIE

De verwijzing van mevrouw Meijer was prematuur, ondanks haar opvliegers en stemmingswisselingen in combinatie met de al vier maanden uitgebleven menstruatie. Dit was te wijten aan de onbekendheid van de huisarts met het ziektebeeld. De eenmalige FSH-bepaling zonder oestradiolbepaling in combinatie met een te snelle interpretatie van de uitslagen hebben mevrouw Meijer uiteindelijk alleen maar onnodig ongerust gemaakt. Als de huisarts de diagnostische criteria had gevolgd, hadden de onrust en onterechte verwijzing voorkomen kunnen worden.

Voor vrouwen bij wie de diagnose 'POI' terecht gesteld is, is strikt cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd en is het aan te bevelen HST aan te bieden ter verlichting van overgangsklachten en ter preventie van osteoporose. ■

MEVROUW MEIJER, VERVOLG

De transvaginale echo bij de gynaecoloog laat geen afwijkingen zien. Bij verder aanvullend bloedonderzoek, een week na het eerste bloedonderzoek, is het FSH 60 IU/l met een oestradiol van 93 pmol/l, zonder aanwijzingen voor een prolactinoom of een auto-immuunaandoening van schildklier of bijniere. De gynaecoloog geeft uitleg over de onzekerheid van de diagnose en stelt afwachtend beleid voor. Kort na dit bezoek, ruim vijf maanden na de laatste menstruatie, krijgt mevrouw M weer een spontane menstruatie en verdwijnen de opvliegers. Op verzoek van de gynaecoloog laat u nog een keer bloed prikken Het FSH is weer normaal [14,8 IU/l], evenals het oestradiol [318 pmol/l].

LITERATUUR

1. NVOG-richtlijn Prematuur ovarieel falen, diagnostiek en behandeling, versie 1.0. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2001.
2. Heineman MJ. Obstetrie en gynaecologie; de voortplanting van de mens. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2001.
3. NHG-Standaard Amenorroe, versie 4.0. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/amenorroe>.
4. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016;31:926-37.

DE KERN

- Bij 1 op de 100 vrouwen begint de menopauze voor het 40e levensjaar en spreekt men van premature ovariële insufficiëntie (POI).
- Criteria voor de diagnose 'POI' zijn amenorroe ≥ 4 maanden in combinatie met FSH > 40 IU/l, op twee momenten gemeten, en oestradiol < 100 pmol/l.
- De diagnose 'POI' is een indicatie voor strikt cardiovasculair risicomanagement en fractuurpreventie.
- Bij kinderwens is de diagnose 'POI' een indicatie voor verwijzing naar de gynaecoloog.

5. Salwegter M. Primaire ovariële insufficiëntie. In: Lagro-Janssen T, Teunissen D, redactie. Urogynaecologie. Reeks Praktische huisartsgeneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2019.
6. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. Fertil Steril 2006;85:1547-9.
7. Santoro N, Johnson J. Diagnosing the onset of menopause. JAMA 2019;322:775-6.
8. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2016;23:178-85.
9. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril 2016;106:1588-99.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019;394:1159-58.

Sliedrecht A, Lagro-Janssen AL. Premature ovariële insufficiëntie of premature onrust? Huisarts Wet 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0797-0.
Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: A. Slie-drecht, kaderhuisarts urogynaecologie: anneslreedrecht@hotmail.com.
Radboudumc, Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Nijmegen: prof. dr. A.L.M. Lagro-Janssen, emeritus hoogleraar Vrouwenstudies Medische wetenschappen. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.