

Belangrijkste wijzigingen

- Abdominale echoscopie wordt niet meer aanbevolen als aanvullende diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloedverlies bij vrouwen in de reproductieve levensfase. Bij een indicatie voor beeldvormend onderzoek is transvaginale echoscopie aangewezen.
- Bij vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies die tamoxifen gebruiken is transvaginale echoscopie onbetrouwbaar voor het uitsluiten van endometriumcarcinoom; verwijzing voor een biopsie van het endometrium is dan geïndiceerd.
- Na behandeling van acuut hevig bloedverlies met progestagenen hoeft geen onttrekkingsbloeding te worden afgewacht en kan aansluitend behandeld worden met de combinatiepil of progestagenen.

Kernboodschappen

- Overweeg bij intermenstrueel en postcoitaal bloedverlies een chlamydia-infectie en test daarop als de risicoschatting op soa daar aanleiding toe geeft.
- Maak bij vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies altijd een cervixuitstrijk en vraag een transvaginale echoscopie aan voor het bepalen van de endometriumdikte. Verwijs bij een afwijkende cervixuitstrijk of een endometriumdikte > 4 mm.
- Bij de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak zijn de verschillende medicamenteuze opties (hormoonspiraal, combinatiepil, NSAID's en tranexaminezuur) gelijkwaardig en wordt de keuze bepaald door specifieke kenmerken van de medicatie en de voorkeur van de patiënt.

Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Hehenkamp WJK, Janssen CAH, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(8):406-414.

De NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies is geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie: Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Drost B, Hohmann FP, Leusink GL, Van Cleef J, Van Balen JAM. NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies (tweede herziening). Huisarts Wet 2008;51(3):128-37.

INLEIDING

De NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling bij klachten over vaginaal bloedverlies. Daarbij wordt uitgegaan van vaginaal bloedverlies dat anders is dan voorheen of anders dan wat volgens de vrouw 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. In de standaard wordt onderscheid gemaakt tussen bloedverlies tijdens de reproductieve levensfase en bloedverlies in de postmenopauze vanwege de consequenties voor het beleid. De standaard sluit aan bij de NVOG-richtlijnen Hevig menstrueel bloedverlies en Diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze.²

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

Stoornissen in de menstruele cyclus kunnen worden beschreven in termen van frequentie, regelmaat, hoeveelheid en duur van het bloedverlies.³ De gehanteerde begrippen hangen samen met de levensfase waarin het bloedverlies optreedt; tijdens de reproductieve levensfase of in de postmenopauze.

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 verlichting 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 facto-

Abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

Hevig menstrueel bloedverlies (ICPC X06): cyclisch hevig bloedverlies dat hindert in het dagelijkse leven van een vrouw.

Onregelmatig bloedverlies (ICPC X07): niet-cyclisch bloedverlies, waarbij de menstruaties niet meer afzonderlijk zijn te herkennen.

Intermenstrueel bloedverlies (ICPC X08): bloedverlies in de periode tussen herkenbare menstruaties. Intermenstrueel bloedverlies kan zowel op een vast als op een wisselend tijdstip in de cyclus optreden.

Acuut hevig bloedverlies: hevig bloedverlies (cyclisch of niet-cyclisch), waarbij om directe behandeling wordt verzocht.

Vaginaal bloedverlies in de postmenopauze

Postmenopauzaal bloedverlies (ICPC X12): bloedverlies dat later dan één jaar na de laatste menstruatie (de menopauze) optreedt.

Contactbloeding: bloedverlies na coïtus (ICPC X13) of makkelijk bloedende cervix bij inwendig onderzoek in de reproductieve levensfase of in de postmenopauze.

Epidemiologie

De incidentie van hevig menstrueel bloedverlies neemt toe met de leeftijd. In de huisartsenpraktijk is deze het hoogst in de leeftijdsgroep van 45 tot 49 jaar (16 per 1000 vrouwen per jaar). De prevalentie in deze leeftijdsgroep is ongeveer 3%.

ren 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.

Onregelmatig bloedverlies komt vooral voor in de leeftijdsgroepen van 15 tot 24 jaar en van 40 tot 49 jaar; de incidentie in deze groepen bedraagt ongeveer 9 per 1000 vrouwen per jaar. De prevalentie is ongeveer 1,5%. De incidentie van intermenstrueel bloedverlies is het hoogst in de leeftijdsgroep 25 tot 34 jaar (9 per 1000 vrouwen per jaar). De prevalentie is in deze leeftijdsgroep ongeveer 1%. De incidentie van postmenopauzaal bloedverlies is het hoogst in de leeftijdsgroep van 50 tot 59 jaar (7 per 1000 vrouwen per jaar). De incidentie van postcoïtaal bloedverlies neemt geleidelijk af met de leeftijd; van 5 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijdsgroep 18 tot 44 jaar naar 0,2 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijdsgroep 65 tot 74 jaar.⁴

Pathofysiologie

Abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

De menstruele cyclus wordt geregeld door de samenwerking van hypothalamus, hypofyse, ovaria en uterus. De periode van het begin van de folliculairijping 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 progesteronen vindt in deze fase secretie van het endometrium plaats. De duur van de folliculaire fase is variabel, terwijl de luteale fase een betrekkelijk constante duur heeft van 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 vaak anovulatoir zijn.⁵

Bij *hevig menstrueel bloedverlies* wordt bij minder dan de helft van de vrouwen hiervoor een oorzaak aangetoond, zoals myomen, adenomyose (voorheen endometriosis interna genoemd),⁶ een koperspiraal en geneesmiddelen zoals anticoagulantia, misoprostol, corticosteroiden en SSRI's.⁷ Het is onbekend

hoe vaak deze oorzaken in de huisartsenpraktijk voorkomen.⁸

De pathofysiologie van hevig menstrueel bloedverlies bij myomen is niet helemaal duidelijk. De grootte en de plaats van myomen (de mate van uitpuiling in het cavum van de uterus) zijn waarschijnlijk geassocieerd met de hoeveelheid bloedverlies. Myomen komen vooral voor vanaf de leeftijd van dertig jaar tot aan de menopauze, waarna ze involueren. Myomen komen ruim drie maal zo vaak voor bij negroïde vrouwen als bij niet-negroïde vrouwen.

Bij adenomyose bevinden zich ei-

landjes van endometrium in het myometrium. Deze diagnose wordt vaker dan vroeger gesteld, omdat gynaecologen tegenwoordig frequenter gebruik maken van beeldvormende diagnostiek (zoals transvaginale echoscopie) waarmee adenomyose te zien is.⁶ Bij een koperspiraal komt de menstruatie langzaam op gang en duurt deze langer dan voor de vrouw gebruikelijk is. Het bloedverlies neemt in de eerste drie maanden na plaatsing toe en blijft daarna stabiel (zie de NHG-Standaard Anticonceptie).

Hevig bloedverlies vanaf de menarche kan een uiting zijn van een stollingsaf-

Abstract

Meijer LJ, Bruinisma ACA, Pameijer AS, Hehenkamp WJK, Janssen CAH, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. *The NHG Guideline Vaginal bleeding (third revision). Huisarts Wet 2014;57(8):406-414.*

BACKGROUND The revised Dutch College of General Practitioners' Guideline Vaginal bleeding provides advice about the diagnosis and treatment of abnormal vaginal bleeding. The guideline distinguishes between bleeding in women of reproductive age and bleeding in postmenopausal women. It covers heavy menstrual bleeding, irregular bleeding, intermenstrual bleeding (including contact bleeding), acute heavy bleeding, and postmenopausal bleeding.

DIAGNOSIS The diagnosis is based on the patient history, physical examination, and, when indicated, additional investigations. The patient history should cover the nature of bleeding, the discomfort experienced, and potential specific causes, such as pregnancy, fibroids, chlamydia infection, medication use, previous caesarean section, smoking, and coagulation disorders.

Physical examination, with visualization of the cervix and bimanual (internal) examination, is recommended for all patients except those without an increased risk of sexually transmitted diseases and without contact bleeding within 5 years of the menarche or after recently starting hormonal contraception. Additional investigations include pregnancy testing, chlamydia testing, cervical smear, temperature, measurement of haemoglobin levels, menstrual calendar, pictorial blood loss assessment, and transvaginal sonography. Abdominal sonography is no longer recommended for women of reproductive age. Transvaginal sonography is not accurate for excluding endometrial carcinoma in women of any age or reproductive status treated with tamoxifen, and these women should be referred for endometrial biopsy. A chlamydia infection should be considered in women with intermenstrual or contact bleeding. A cervical smear is recommended in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness should be assessed by transvaginal sonography.

MANAGEMENT The guideline gives recommendations about the management of different types of abnormal vaginal bleeding. Patients should be educated about the natural course of menstrual bleeding during a woman's life, and postmenopausal women should be told to revisit the GP if bleeding recurs. Treatment options for heavy menstrual bleeding without a specific underlying cause are a levonorgestrel-releasing intrauterine system, combined oral contraceptive, NSAIDs, or tranexamic acid. As these options are equivalent, the choice of treatment depends on the patient's preference and on the specific characteristics of the medication. These agents can also be used to treat heavy menstrual bleeding due to fibroids. Irregular bleeding or intermenstrual bleeding without a specific underlying cause can be treated with combined oral contraceptives. Acute heavy bleeding should be treated with progestogens. It is not necessary to wait for withdrawal bleeding before starting subsequent treatment with the combination pill or continuation of progestogens. The use of oral medication should be reviewed after 3–6 months.

Referral is indicated if medical treatment is not effective or if medical treatment is not an option. Other indications are intracavitary abnormalities diagnosed by transvaginal sonography, persistent contact bleeding, and suspicion of coagulation disorders. Women of all ages treated with tamoxifen who experience abnormal vaginal bleeding should be referred, as should postmenopausal women with an abnormal cervical smear or endometrial thickness > 4 mm, and women with recurrence of post-menopausal bleeding within a year of the first bleeding episode or irregular bleeding during use of hormone therapy.

wijking.⁹ Een voorheen veronderstelde relatie tussen hevig menstrueel bloedverlies en schildklierfunctiestoornissen is niet duidelijk aangetoond.¹⁰

Hevig menstrueel bloedverlies kan leiden tot ijzergebreksanemie (zie voor de diagnostiek de NHG-Standaard Anemie), maar het is niet aan te geven op welke termijn dit gebeurt.¹¹ De klacht hevig menstrueel bloedverlies blijkt slecht te correleren met de objectief gemeten hoeveelheid bloedverlies.¹²

Indien voor hevig bloedverlies na aanvullend onderzoek geen oorzaak wordt gevonden (in de NVOG-richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies wordt dit *essentieel hevig bloedverlies* genoemd), speelt mogelijk een fysiologische genetische variatie in hemostase in het endometrium een rol.¹³

Voor *onregelmatig bloedverlies* wordt vaak geen specifieke oorzaak gevonden. Het komt vooral voor in de eerste jaren na de menarche en de jaren voor de menopauze. Kort na de menarche komen soms hevige of langdurige bloedingen (twee tot drie weken) voor, de zogenoemde '*mérorrhagie des jeunes vierges*'. Ook in de jaren voorafgaand aan de menopauze kunnen de menstruaties hevig en langdurig zijn. De cycli zijn dan vaak anovulatoir.¹⁴

Andere oorzaken zijn zwangerschapscomplicaties, zoals miskraam en extra-uteriene graviditeit, gebruik van medicatie, zoals tamoxifen bij de behandeling van mammacarcinoom en zelden endometriumcarcinoom.¹⁵

Intermenstrueel bloedverlies op een *vast tijdstip* in de cyclus berust meestal niet op een onderliggende afwijking en wijst dan op een onttrekkingsbloeding van het endometrium als fysiologische reactie op veranderende hormoonspiegels.¹⁶

Intermenstrueel bloedverlies op een *wisselend tijdstip* in de cyclus kan veroorzaakt worden door een chlamydia-infectie (ten gevolge van een cervicitis). Intermenstrueel bloedverlies komt bij vrouwen met een chlamydia-infectie ongeveer driemaal zo vaak voor, vergeleken met vrouwen zonder een chlamydia-infectie. Intermenstrueel bloedverlies kan ook optreden bij een *pelvic inflammatory disease* (PID), ten gevolge van endometritis.¹⁷ Na een sectio kan een defect in de uterus-

wand ter plaatse van het sectiolitteken (een zogenoemde niche) intermenstrueel bloedverlies of postmenstruele spotting veroorzaken. Hoe vaak dit voorkomt is niet precies bekend.¹⁸ Daarnaast kan een endometriumpoliep een oorzaak zijn. Bij aandoeningen van de cervix (cervixpoliep, dysplasie van de cervix, ectropion) of vagina staan *contactbloedingen* meer op de voorgrond. Roken geeft een licht verhoogd risico op intermenstrueel bloedverlies bij gebruik van hormonale anticonceptiva.¹⁹

Anticonceptiva kunnen ook abnormaal vaginaal bloedverlies veroorzaken (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). Anticonceptiemethoden met alleen progestageen geven veelal atrofie van het endometrium, afhankelijk van de endogene oestradiolproductie. Bij deze methoden kan in het begin het bloedingspatroon wisselend en onvoorspelbaar zijn. Na enkele maanden neemt het bloedverlies vaak af en ontstaat amenorroe en soms *spotting*.

Vaginaal bloedverlies in de postmenopauze

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. Gebruik van tamoxifen (bij de behandeling van mammacarcinoom) geeft een licht verhoogd risico op endometriumcarcinoom, vanwege een zwak oestrogeen effect op het endometrium.¹⁵ Ruim eenderde van de vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies heeft een endometriumpoliep of endocervicale poliep. Bij minstens de helft van de vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies wordt na aanvullende diagnostiek een normaal (atrofisch) endometrium gevonden.²⁰ Bij aandoeningen van de cervix (cervixpoliep, dysplasie van de cervix) of vagina (atrofie) staan *contactbloedingen* op de voorgrond.

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.²¹ 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 dus 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 in het dagelijks leven, bijvoorbeeld bij sporten of vrijen. Sommige vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies verzuimen regelmatig hun werk.²² Voor islamitische vrouwen geldt dat zij 'onrein' zijn tijdens de menstruatie en gelden bepaalde regels met betrekking tot de geloofsuitoefening.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

Stel vast of de vrouw zich in *de reproductieve levensfase* (de periode vanaf de eerste menstruatie tot een jaar na de laatste menstruatie) bevindt of dat haar laatste menstruatie meer dan een jaar geleden heeft plaatsgevonden.

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

Ga de volgende punten na:²³

Aard van het bloedverlies:

- begin en beloop van het bloedverlies;
- frequentie van bloedverlies;
- regelmaat van de cyclus: lengte en herkenbaarheid;
- duur van het bloedverlies (vergeleken met wat voor de vrouw gebruikelijk is);
- hoeveelheid bloedverlies: noodzaak om 's nachts te verschonen, grote stolsels, veel bloedverlies bij verschonen, gebruik van dubbele bescherming (tampons samen met maandverband);
- intermenstrueel bloedverlies op een vast tijdstip of op een wisselend tijdstip in de cyclus;
- postcoitaal bloedverlies.

Ervaren hinder:

- doorlekken en 's nachts verschonen;
- klachten passend bij anemie, zoals moeheid, duizeligheid, algemene malaise;

- pijn tijdens de menstruatie;
- invloed op de seksualiteit;
- werkverzuim.

Aanwijzingen voor specifieke oorzaken:

- mogelijkheid van zwangerschap;
- anticonceptiva: gebruik van hormonale anticonceptie of spiraal, regelmaat van inname of gebruik, duur van het gebruik;
- pijn in de onderbuik of toename van pijn tijdens de menstruatie;
- risico op soa (zie de NHG-Standaard Het soa-consult);
- geneesmiddelengebruik, zoals tamoxifen, anticoagulantia, misoprostol, corticosteroiden, SSRI's;
- opvliegers;
- ontstaan van klachten in aansluiting op sectio;
- roken;
- **hevig menstrueel bloedverlies vanaf de menarche, snel optreden van blauwe plekken, lang bloeden van wondjes, voorkomen van stollingsafwijkingen in de familie.**

Bij postmenopauzaal bloedverlies

Ga de volgende punten na:

- begin, duur en beloop van het bloedverlies, eventueel eerdere episode;
- postcoitaal bloedverlies;
- geneesmiddelengebruik, zoals tamoxifen, hormoontherapie voor vasomotorische klachten, anticoagulantia, misoprostol, corticosteroiden, SSRI's;
- risico op soa.

Lichamelijk onderzoek

Speculumonderzoek en vaginaal toucher kunnen bij sommige patiënten achterwege blijven, vanwege de geringe kans op onderliggende pathologie.

Dit kan bij:

- afwezigheid van postcoitaal bloedverlies en geen verhoogd risico op soa bij:
 - jonge vrouwen in de eerste vijf jaar na de menarche;²⁴
 - vrouwen met intermenstrueel bloedverlies die hormonale anticonceptie gebruiken, vooral tijdens de eerste drie maanden van het gebruik.

Maak bij vrouwen die maagd zijn een afweging op basis van klachten en leef-

tijd of inwendig onderzoek moet worden gedaan.

Vaginaal toucher volstaat bij:

- vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies zonder intermenstrueel en postcoitaal bloedverlies.²⁵

Verricht in alle andere gevallen het volgende onderzoek:

- *inspectie* van de vulva (let op afwijkingen, zoals lichen sclerosus; zie de betreffende NHG-Standaard) en het perineum (fissuren);
- *speculumonderzoek*: vaginalaesie, fluor, cervixpoliep, ectropion, spiraal in situ, aanwijzingen voor een maligniteit van vagina of cervix; let bij *postmenopauzale vrouwen* op atrofie van het vaginaslijmvlies;
 - maak eventueel een cervixuitstrijk (zie *Aanvullend onderzoek*);
 - indien het speculumonderzoek wegens het bloedverlies niet te beoordelen is, wordt de vrouw op een later tijdstip opnieuw onderzocht;
- *vaginaal toucher*: palpatie van de uterus en adnexen (grootte, pijnlijkheid).

De betrouwbaarheid van een vaginaal toucher voor het uitsluiten van myomen is overigens beperkt en afhankelijk van de ervaring van de huisarts en patiëntkenmerken als lichaamsbouw en leeftijd. Ook de betrouwbaarheid voor het uitsluiten van ovariumpathologie is beperkt.²⁴

Verricht bij buikpijn ook een buikonderzoek.

Aanvullend onderzoek

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

- *zwangerschapstest*: indien een zwangerschap anamnestic niet kan worden uitgesloten;
- *chlamydiatetest*: als de risicoschatting op soa daartoe aanleiding geeft (zie de NHG-Standaard Het soa-consult); hevig menstrueel bloedverlies als enig symptoom is geen indicatie;
- *temperatuur*: bij aanwijzingen voor een PID (zie de NHG-Standaard Pelvic inflammatory disease);
- *cervixuitstrijk*, ongeacht het tijdstip en

de uitslag van eerdere uitstrijken (zie de NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom), indien sprake is van:

- contactbloedingen of afwijkingen van de cervix;
- intermenstrueel 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;

- *menstruatiekalender*: 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;
- *menstruatiescorekaart*: kan bijdragen aan een betere beoordeling van de hoeveelheid bloedverlies. Deze kaart kan gebruikt worden als de huisarts twijfelt over de hoeveelheid bloedverlies (of bij onbegrepen anemie). De vrouw schat zelf de mate van doordrenking van elk verband of tampon bij het verschoneren en noteert deze op een voorgedrukte kaart. Met deze kaart kan een totale score berekend worden voor het bloedverlies tijdens de menstruatie. Een totale score van 150 of meer maakt de diagnose hevig menstrueel bloedverlies waarschijnlijk. Dit afkappunt is zowel geschikt voor 80 ml bloedverlies als 120 ml bloedverlies per menstruatie. Deze score wordt vooral door gynaecologen gebruikt. Bij een score van < 150 wordt de hoeveelheid bloedverlies als normaal beschouwd en zijn zij terughoudend met chirurgische behandeling van essentieel hevig bloedverlies;²⁶
- *transvaginale echoscopie*: bij een afwijkend vaginaal toucher; ter overweging indien het vaginaal toucher niet goed te beoordelen is. Een transvaginale echoscopie is door de meeste huisartsen in eigen beheer aan te vragen en vindt bij voorkeur plaats in de eerste helft van de cyclus (intracavitair myomen en endometriumpoliepen zijn dan beter te beoordelen, omdat het endometrium dan dun is). Bij vrouwen die tamoxifen gebruiken is echoscopie onbetrouwbaar om endometriumcarcinoom uit

te sluiten; bij gebruik van tamoxifen is het risico op endometriumcarcinoom licht verhoogd en kan het echobeeld veranderen (zie *Verwijzing*). Met abdominale echoscopie kan het endometrium niet goed beoordeeld worden. Dat is reden om deze vorm van echoscopie niet meer aan te raden, tenzij een vrouw maagd is;²⁷

- *onderzoek naar ijzergebreksanemie*: bepaal laagdrempelig het Hb bij hevig menstrueel bloedverlies en voorafgaand aan een verwijzing vanwege hevig menstrueel bloedverlies;²⁸
- **onderzoek naar stollingsafwijkingen: bij hevig menstrueel bloedverlies vanaf de menarche (geobjectiveerd met de menstruatiescorekaart) en als er anamnestic ook andere aanwijzingen voor stollingsafwijkingen zijn; bepaal om te beginnen APTT, PT, trombocyten; indien deze niet afwijkend zijn en het vermoeden van een stollingsafwijking blijft bestaan, overleg dan met het laboratorium voor aanvullend bloedonderzoek of verwijs de patiënt (zie *Verwijzing*).**⁹

Bij postmenopauzaal bloedverlies

Verricht het volgende onderzoek:

- *cervixuitstrijk*, ongeacht het tijdstip en de uitslag van eerdere uitstrijken (zie de NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom);²⁹
- *transvaginale echoscopie* (door de meeste huisartsen in eigen beheer aan te vragen) ter bepaling van de dikte van het endometrium.³⁰ Bij vrouwen die tamoxifen gebruiken is een transvaginale echo onbetrouwbaar om een endometriumcarcinoom uit te sluiten; bij gebruik van tamoxifen is het risico op endometriumcarcinoom licht verhoogd en kan het echobeeld veranderen (zie *Verwijzing*);
- *chlamydia-test*, als de risicoschatting op soa daar aanleiding toe geeft.

Evaluatie

Overweeg de volgende werkdiagnoses:

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

- acuut hevig bloedverlies: hevig bloedverlies (cyclisch of niet-cyclisch) met

verzoek voor directe behandeling.

- hevig menstrueel bloedverlies bij (vermoeden van) een specifieke oorzaak, zoals:
 - *myomen of adenomyose*: cyclisch hevig bloedverlies bij vergrote uterus vastgesteld door vaginaal toucher (bij afwezigheid van zwangerschap) of transvaginale echoscopie;
 - *koperspiraal*: cyclisch hevig bloedverlies bij aanwezigheid van een koperspiraal; overweeg andere oorzaken, zoals dislocatie van het spiraal, indien het bloedverlies optreedt na een periode van probleemloos gebruik van het spiraal;
 - *gebruik van medicatie*: cyclisch hevig bloedverlies bij gebruik van medicatie, zoals anticoagulantia, misoprostol, corticosteroiden en SSRI's;
 - **stollingsafwijking: cyclisch hevig bloedverlies vanaf de menarche, anamnestic verhoogde bloedingsneiging en afwijkend stollingsonderzoek.**
- hevig menstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak: cyclisch hevig bloedverlies zonder afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek of andere specifieke oorzaak.
- onregelmatig of intermenstrueel bloedverlies bij (vermoeden van) een specifieke oorzaak, zoals:
 - *miskraam of EUG*: positieve zwangerschapstest en bloedverlies in het eerste trimester (zie voor beleid de NHG-Standaard Miskraam);
 - *echoscopisch aangetoonde afwijkingen*, zoals intracavitair myomen of endometriumpolipen, grotere intramurale myomen, uterus myomatosis, defect (niche) in de uteruswand na sectio;
 - *gebruik van medicatie of hormonale anticonceptie*, zoals *hormoonspiraal of implantatiestaafje*; bij hormonale anticonceptie treedt het onregelmatige bloedverlies vooral op tijdens de eerste drie maanden;
 - *aandoeningen van perineum (fissuren), vulva, vagina, cervix* (zie voor beleid de NHG-Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van cervixcarcinoom);
 - *chlamydia-infectie* (positieve chlamydia-test) of een daardoor optredende PID (pijn in de onderbuik, pijnlijke uterus of adnexeën, koorts) (zie de NHG-Stan-

daarden Het soa-consult en Pelvic inflammatory disease).

- onregelmatig of intermenstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak: niet-cyclisch bloedverlies zonder afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek of andere specifieke oorzaak.

Bij vaginaal bloedverlies in de postmenopauze

- postmenopauzaal bloedverlies met (vermoeden van) een specifieke oorzaak, zoals:
 - een verdikt (> 4 mm) endometrium of afwijkende cervixcytologie;
 - afwijkingen bij (aanvullend) onderzoek, zoals vaginale atrofie, chlamydia-infectie, cervixpoliep;
 - bij gebruik van medicatie zoals tamoxifen of onregelmatig bloedverlies bij hormoontherapie voor vasomotorische klachten;
- postmenopauzaal bloedverlies zonder een specifieke oorzaak: postmenopauzaal bloedverlies bij een endometriumdikte ≤ 4 mm, niet-afwijkende cervixcytologie en geen afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek.

Bij contactbloedingen in de reproductieve levensfase of in de postmenopauze

- contactbloedingen bij (vermoeden van) een specifieke oorzaak, zoals afwijkingen van de cervix (dysplasie, cervixpoliep, chlamydia-infectie);
- contactbloedingen zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak.

RICHTLIJNEN BELEID

Voorlichting

Bij *abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase* zonder vermoeden op onderliggende pathologie legt de huisarts uit dat bij hevig menstrueel bloedverlies vaak geen onderliggende oorzaak wordt gevonden. Mogelijk speelt aanleg voor hevig menstrueel bloedverlies een rol. Met het toenemen van de leeftijd kan het bloedverlies ook heviger worden. Het is onbekend na welke duur hevig menstrueel bloedverlies tot bloedarmoede leidt.

Daarnaast maakt de huisarts duidelijk dat onregelmatig en intermenstrueel bloedverlies, wanneer er geen

vermoeden is van onderliggende pathologie, waarschijnlijk berust op een fysiologische reactie van het endometrium op hormonale veranderingen. Dit komt veel voor, vooral in de eerste jaren na de menarche en de jaren voorafgaand aan de menopauze. De cyclusduur en hoeveelheid bloedverlies kunnen in de loop der jaren variëren. Slechts 30% van de vrouwen heeft een cyclusduur van 28 tot 30 dagen. Het veranderde bloedverliespatroon kan geen kwaad. Roken kan bij gebruik van hormonale anticonceptiva leiden tot intermenstrueel bloedverlies.

Bij *bloedverlies in de postmenopauze* legt de huisarts uit dat transvaginale echoscopie en een cervixuitstrijk altijd noodzakelijk zijn. Bij een endometriumdikte ≤ 4 mm en een niet-afwijkende cervixuitstrijk is het bloedverlies meestal onschuldig. De huisarts instrueert dan de vrouw terug te komen als het bloedverlies persisteert en bij herhaling van het bloedverlies, ook bij een niet-afwijkende echoscopie. Bij gebruik van tamoxifen legt de huisarts uit dat echoscopie onbetrouwbaar is om relevante afwijkingen uit te sluiten en dat verwezen moet worden voor aanvullende diagnostiek van het endometrium.

Bij *contactbloedingen* zonder afwijkend lichamelijk en aanvullend onderzoek instrueert de huisarts de vrouw om terug te komen als het bloedverlies aanhoudt.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over abnormaal vaginaal bloedverlies op de NHG-Publiekswebsite www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard. De Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland (PGN) kan patiënten ondersteunen in het omgaan met klachten.

Medicamenteuze behandeling

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

Maak bij de keuze voor een medicamenteuze behandeling met de patiënt een afweging op basis van:

- hinder en ernst van het bloedverlies;
- de (langdurige) behoefte aan anticonceptie; bespreek ideeën over eventuele bijwerkingen van hormonale anticonceptie en beoordeel eventuele contra-indicaties voor anticonceptiva (zie de NHG-Standaard Anticonceptie);
- de wens voor cycluscontrole of behoud van de menstruatie;
- eventuele pijn bij de menstruatie;
- comorbiditeit en medicatiegebruik.

In **[tabel 1]** wordt een overzicht gegeven van de medicatie met de belangrijkste kenmerken en aandachtspunten.

Hevig menstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak

Er zijn verschillende medicamenteuze opties voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. De hormoonspiraal lijkt het meest effectief om het bloedverlies te verminderen, maar goed onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende middelen op vermindering van bloedverlies en kwaliteit van leven ontbreekt.³¹ Elk middel heeft eigen specifieke kenmerken (zoals anti-conceptieve werking), die de voorkeur van de vrouw kunnen bepalen. Maak in overleg met de vrouw een keuze uit de volgende middelen:

NSAID's

Kenmerken van NSAID's zijn:

- naast vermindering van het bloedverlies ook een pijnstillend effect;
- gebruik is vaak alleen noodzakelijk gedurende de drie dagen van de menstruatie met de hevigste klachten;
- geen verschil in effectiviteit in vermindering van het bloedverlies aangevoeld tussen de verschillende NSAID's;
- voor bijwerkingen, contra-indicaties en dosering zie de Farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding.

Tranexaminezuur

Kenmerken van *tranexaminezuur*³² zijn:

- vermindert bloedverlies door remming van de afbraak van fibrinestolsels;

Tabel 1 Informatie over medicatie bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

Method	Toepassing	Bijwerkingen	Bloedingspatroon	Opmerkingen
<i>Niet-hormonaal</i>				
NSAID's	gedurende de 3 dagen van de menstruatie met de hevigste klachten	zie FTR Pijnbestrijding	eigen cyclus	zie voor contra-indicaties FTR Pijnbestrijding, vermindert menstruatiepijn
Tranexaminezuur	gedurende de 3 dagen van de menstruatie met de hevigste klachten	gastro-intestinaal, zelden: trombo-embolie	eigen cyclus	<ul style="list-style-type: none"> ■ ontraad bij: (eerdere) trombo-embolie, trombofilie of veneuze trombo-embolie bij familieleden ■ bij eGFR < 50 ml/min dosering verminderen ■ kan gecombineerd met NSAID's ■ niet combineren met oestrogenen bevattende hormonale anticonceptiva
<i>Hormonaal</i>				
Combinatiepil	dagelijks met of zonder stopweek	zie NHG-Standaard Anticonceptie	regelmatig, tenzij gebruik zonder stopweek	zie voor contra-indicaties NHG-Standaard Anticonceptie
Hormoonspiraal	eenmalig (na 5 jaar vervangen)	zie NHG-Standaard Anticonceptie	vaak amenorroe, na periode van onregelmatig bloedverlies	langdurige behoefte aan anticonceptie, zie voor contra-indicaties NHG-Standaard Anticonceptie, vermindert menstruatiepijn
Oraal progestageen	5 tot 10 dagen, eventueel langer	misselijkheid, hoofdpijn	intermenstrueel bloedverlies, spotting	na stoppen onttrekkingsbloeding (indien niet aansluitend gestart wordt met hormonale medicatie)

- gebruik beperkt tot de drie dagen van de menstruatie met de hevigste klachten;
- kan eventueel gecombineerd worden met NSAID's;
- combinatie met oestrogenen bevattende hormonale anticonceptie wordt ontraden, wegens een mogelijk verhoogd risico op trombo-embolie;³³
- bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree (dosisafhankelijk, in het algemeen licht en tijdelijk), zelden trombo-embolie;
- gebruik onder de leeftijd van 15 jaar is off-label;³²
- contra-indicaties zijn aandoeningen met een verhoogd risico op trombo-embolie (zoals doorgemaakt myocardinfarct, ischemisch herseninfarct/TIA, diepveneuze trombose of longembolie, trombofilie) of veneuze trombo-embolie bij familieleden;
- dosering: 3 dd 1000 mg; tranexaminezuur wordt bijna volledig door de nieren geklaard. Indien bij bekende nierfunctiestoornissen (eGFR < 50 ml/min) gebruik wordt overwogen, dient de dosering verminderd te worden.³²

Combinatiepil

Kenmerken van de *combinatiepil* (voorkeur voor pil met 30 microg oestrogeen en 150 microg levonorgestrel) zijn:

- vermindert het bloedverlies;
- kan ook zonder stopweek doorgewerkt worden; las een stopperiode in bij doorbraakbloedingen (zonder onderliggende oorzaak).³⁴ De langetermijneffecten van het doorslikken zijn onbekend;
- voor bijwerkingen, contra-indicaties en meer informatie zie de NHG-Standaard Anticonceptie.

Evalueer het gebruik van bovenstaande middelen na drie tot zes maanden en beoordeel dan of continuering van de behandeling nog wenselijk is.

Progestagenen

De volgende progestagenen zijn geregistreerd voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. Toediening is mogelijk als:

- *hormoonspiraal*: het bloedverlies is vooral

de eerste drie maanden na plaatsing vaak onregelmatig. Na verloop van tijd wordt de menstruatie minder en soms blijft de menstruatie zelfs helemaal weg. Vooraf aanwezige dysmenorroe kan verbeteren tijdens spiraalgebruik (zie voor bijwerkingen, contra-indicaties en meer informatie de NHG-Standaard Anticonceptie).

- *oraal progestageen*: bijvoorbeeld lynestrenol 1 dd 10 mg, kan worden voorgeschreven bij *acuut hevig bloedverlies*.³⁵ Het bloedverlies neemt meestal binnen 2 dagen sterk af. Bijwerkingen: misselijkheid, hoofdpijn en spotting.³⁶

Hevig menstrueel bloedverlies door myomen

Maak een keuze uit de volgende middelen (zie ook beleid bij *Hevig menstrueel bloedverlies zonder [vermoeden van] een specifieke oorzaak*):

- NSAID's;
- tranexaminezuur;
- *combinatiepil*;
- *hormoonspiraal*: bij vrouwen bij wie een myoom wordt vermoed op grond van een vergrote uterus, of bij wie intramurale myomen zijn vastgesteld met transvaginale echoscopie, kan als de uterus niet fors vergroot is ook een *hormoonspiraal* 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 hormoonspiraal te verwijzen naar de gynaecoloog. Onduidelijk is of het hormoonspiraal ook effectief is bij vrouwen met een fors vergrote uterus.³⁷

Hevig menstrueel bloedverlies door een koperspiraal

Overweeg de volgende opties:

- aanvullend NSAID of tranexaminezuur of een combinatie van beide middelen gedurende drie dagen van de menstruatie met de hevigste klachten (zie beleid bij *Hevig menstrueel bloedverlies zonder [vermoeden van] een specifieke oorzaak*);³⁸
- verwijdering van de spiraal, na bespreking van de behoefte aan anticonceptie.

Onregelmatig en intermenstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak

Overweeg het voorschrijven van een combinatiepil om regelmaat in het bloedverlies brengen (zie beleid bij *Hevig menstrueel bloedverlies zonder [vermoeden van] een specifieke oorzaak*).

Abnormaal vaginaal bloedverlies door medicatie

Overweeg de volgende opties:

- Aanpassing van de medicatie.
- Overweeg eventueel kortdurend (één maand) een oraal oestrogeen bij te geven bij onregelmatig bloedverlies en spotting bij anticonceptiemethoden met alleen progestageen (zoals een hormoonspiraal, implantatiestaafje).³⁹ Deze anticonceptiemethoden geven veelal atrofie van het endometrium, afhankelijk van de endogene oestradiolproductie. Bij al deze methoden kan in het begin het bloedingsspatroon wisselend en onvoorspelbaar zijn. Na enkele maanden neemt het bloedverlies vaak af en ontstaat amenorroe en soms *spotting*.
- Overweeg wanneer onregelmatig bloedverlies optreedt bij vrouwen die langer dan drie maanden een combinatiepil gebruiken om deze te staken en over te gaan op een andere combinatiepil of een andere vorm van anticonceptie (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). Indien dit niet leidt tot stoppen van het onregelmatige bloedverlies, overweeg dan nader onderzoek indien dit niet reeds heeft plaatsgevonden.

Acuut hevig bloedverlies

Behandel als volgt:

- oraal progestageen, zoals lynestrenol 1 dd 10 mg, gedurende 5 tot 10 dagen; het bloedverlies neemt meestal binnen 2 dagen sterk af;
- evalueer het effect hiervan vlak voor het einde van deze behandeling;
- bespreek dan of de patiënt behoefte heeft aan verdere medicamenteuze behandeling;
- als vervolg op de behandeling met oraal progestageen kan, zonder een onttrekkingsbloeding, aansluitend

gestart worden met hormonale medicatie, zoals de combinatiepil; leg uit dat dan wel spotting kan optreden;⁴⁰ ook kunnen de progestagenen langdurig gecontinueerd worden, maar bij gebruik langer dan (arbitrair) 1 maand neemt de kans op spotting toe;

- waarschuw indien niet aansluitend met hormonale medicatie wordt gestart voor een (forse) onttrekkingsbloeding.

Eventueel kan bij acuut hevig bloedverlies tranexaminezuur (zie beleid bij *Hevig menstrueel bloedverlies zonder [vermoeden van] een specifieke oorzaak*) gegeven worden. Deze behandeling lijkt minder effectief dan therapie met progestagenen. De effectiviteit van de combinatie van progestagenen met tranexaminezuur is niet onderzocht.

Bij postmenopauzaal bloedverlies

- Behandel (onderliggende) afwijkingen, zoals vaginale atrofie, chlamydia-infectie en cervixpoliep (zie de NHG-Standaarden De overgang en Het soa-consult) na uitsluiten van endometriumcarcinoom met transvaginale echoscopie.

CONTROLES EN VERWIJZING

Controles

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

- 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.
- Evalueer bij medicamenteuze behandeling na drie tot zes maanden of desgewenst eerder in overleg met de patiënt. Overweeg de behandeling te staken om te zien of de klachten terugkomen.⁴¹
- Adviseer de vrouw bij onregelmatig of intermenstrueel bloedverlies opnieuw op het spreekuur te komen als het bloedverlies na drie maanden niet is teruggekeerd naar het gebruikelijke patroon. Maak dan een cervixuitstrijk en overweeg, als een soa niet geheel kan worden uitgesloten, materiaal af

te nemen voor een chlamydiatetest en overweeg een transvaginale echo te laten maken.

- Adviseer de vrouw opnieuw op het spreekuur te komen als contactbloedingen aanhouden (zie *Verwijzing*).
- Overweeg een transvaginale echo te laten maken indien de medicamenteuze behandeling onvoldoende effect heeft of verwijs.

Totstandkoming

Nadat werd besloten de NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies te herzien, startte in januari 2013 een werkgroep Vaginaal bloedverlies. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt.

De werkgroep bestond uit de volgende leden: L.J. Meijer, huisarts te Amersfoort, coördinator Julius Huisartsen Netwerk, docent Huisartsenopleiding Ontwikkelen discipline overstijgend onderwijs; A.C.A. Bruinsma, huisarts te Beverwijk; A.S. Pameijer, huisarts te Rotterdam; dr. W.J.K. Hehenkamp, als gynaecoloog verbonden aan het VUmc te Amsterdam; dr. C.A.H. Janssen, als gynaecoloog verbonden aan het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda. C.J.H. de Vries, wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, begeleidde de werkgroep; dr. W. Opstelten was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker en M.M. Verdijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. E. Oosterberg, huisarts, was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie. Door de leden van de werkgroep werd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In december 2013 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden achttien commentaarformulieren retour ontvangen. Daarnaast werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: dr. J.H. Dekker, huisarts te Groningen en hoofddocent afdeling Huisartsgeneeskunde UMCG; M.J. van den Brink, aiotho Faculteit Medische Wetenschappen UMCG; dr. J.P. de Bruijn, voorzitter en leden van de Activiteit Kwaliteitsdocumenten namens de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG); M. Bosch, voorzitter namens de Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland (PGN); de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR); M.L.H.A. van Oppenraay, apotheker en redacteur van het Farmacotherapeutisch Kompas namens het College voor Zorgverzekeringen (CVZ); prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Radboudumc te Nijmegen; P.M. Leusink, namens

Bij vaginaal bloedverlies in de postmenopauze

- Voer een afwachtend beleid bij postmenopauzaal bloedverlies zonder afwijkingen bij lichamelijk en aanvullend onderzoek.
- Bloedverlies dat optreedt later dan een jaar na de eerste episode wordt als een nieuwe episode beschouwd. In dit geval moet dus opnieuw onderzoek worden uitgevoerd, alsof het om een nieu-

de Huisarts Advies Groep Seksuele Gezondheid (SeksHAG), huisarts en seksuoloog NVVS; dr. J.J. Oltvoort, senior beleidsadviseur gezondheidseconomie namens Nefarma; K. de Leest, M. le Comte, S.F. Harkes-Idzinga, A.P. Hielema, dr. T. Schalekamp, allen apotheker en M. Nijenhuis, wetenschappelijk medewerker namens KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; J.G.W. Lensink, directeur Zorg namens Zorgverzekeraars Nederland (ZN); dr. M. Nelissen, senior apotheker namens Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts en Wetenschap*; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; M. Favié, voorzitter namens Bogin; dr. N. Delvaux, huisarts namens Domus Medica te België, de Vlaamse vereniging van huisartsen.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. G.M.H. Kramer en R. Hinloopen hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. Op 2 april 2014 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

Samenwerking: de standaard sluit aan bij de NVOG-richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies, waarin voor de medicamenteuze behandeling van hevig menstrueel bloedverlies wordt verwezen naar deze standaard. In de werkgroep hadden twee gynaecologen zitting, dr. W.J.K. Hehenkamp en dr. C.A.H. Janssen, die beiden ook deelnamen aan de werkgroep NVOG-richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies.

Patiëntenparticipatie: er is overleg geweest met de Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland (PGN) over ervaren knelpunten van patiënten met abnormaal vaginaal bloedverlies. De patiëntenvereniging heeft ook commentaar geleverd op de conceptversie van de standaard.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Ook zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

we (eerste) episode gaat (cervixuitstrijk en transvaginale echoscopie).

Verwijzing

Bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de reproductieve levensfase

In de volgende gevallen is consultatie van of verwijzing naar een gynaecoloog aangewezen, zie ook [tabel 2]:

- bij aanhoudende klachten van abnormaal vaginaal bloedverlies die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandeling;⁴² voorafgaand aan verwijzing voor hevig menstrueel bloedverlies zijn het gebruik van de menstruatiescorekaart en Hb-bepaling aan te bevelen;
- als medicamenteuze behandeling niet mogelijk is, bijvoorbeeld bij een ectropion;
- bij echoscopische intracavitare afwijkingen; bij hevig menstrueel bloedverlies is voor de operatieve behandeling van endometriumpoliepen geen onderbouwing, voor de submuceuze myomen beperkt.⁴³
- bij gebruik van tamoxifen;
- bij aanhoudende contactbloedingen.

Tabel 2 Diagnostiek en behandeling in de tweede lijn bij hevig menstrueel bloedverlies^{42,43}

Aanvullende diagnostiek	
transvaginale (watercontrast)echoscopie	
hysteroscopie	
Type afwijking	chirurgische behandeling
essentieel hevig bloedverlies	<ul style="list-style-type: none"> ■ endometriumblatie ■ laparoscopische hysterectomie
myomen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hysteroscopische verwijdering van myomen (tot 4 cm doorsnede) ■ laparoscopische of laparotomische verwijdering van myomen ■ embolisatie van de arteria uterina (bij afwezigheid zwangerschapswens) ■ hysterectomie
intracavitare afwijkingen	
<ul style="list-style-type: none"> ■ endometriumpoliepen ■ submuceuze myomen 	<ul style="list-style-type: none"> hysteroscopische verwijdering staat ter discussie hysteroscopische verwijdering
adenomyose	hysterectomie

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

Bij vaginaal bloedverlies in de postmenopauze

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

- bij een echoscopisch vastgestelde endometriumdikte > 4 mm of afwijkende cervixcytologie;
- bij gebruik van tamoxifen of bij on-

regelmatig postmenopauzaal bloedverlies tijdens hormoontherapie voor vasomotorische klachten, voor biopsie van het endometrium;

- bij postmenopauzaal bloedverlies dat binnen een jaar recideert of persisteert ongeacht de echoscopische endometriumdikte, voor biopsie van het endometrium;⁴⁴

© 2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

NOTEN

De met een asterisk gemerkte noten zijn nieuw of geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie van de standaard.

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 verloor 5% meer dan 80 ml bloed per menstruatie, wat als hevig menstrueel bloedverlies gedefinieerd werd. Dit afkappunt bleek in later onderzoek van beperkte klinische waarde. In een Nederlands 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]. Gynaecologen houden 120 ml bloedverlies per menstruatie aan als afkappunt voor (geobjectiveerd) hevig menstrueel bloedverlies [NVOG 2013].

Onafhankelijk van de totale hoeveelheid bloedverlies blijkt dat meer dan 90% van het bloedverlies plaatsvindt in de eerste 3 dagen van de menstruatie [Rybo 1966a].

2 Afstemming met de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*

De NVOG-richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies (2013) en de NVOG-richtlijn Diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze (2003) [NVOG 2013, NVOG 2003].

3 Terminologie*

Voor het beschrijven van stoornissen in de menstruele cyclus werd van oudsher termen als menorrhagie, metrorragie, hypermenorroe en disfunctioneel bloedverlies gebruikt. Deze bleken niet eenduidig. Een internationale groep van experts heeft met behulp van een delphiprocedure overeenstemming bereikt over de dimensies voor een eenduidige beschrijving van de menstruatiecycclus [Fraser 2011a]. 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), menstruatieduur 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. Het advies was de volgende termen te gebruiken: hevig menstrueel bloedverlies, onregelmatig bloedverlies en intermenstrueel bloedverlies. De term dysmenorroe geeft weinig aanleiding tot verwarring en werd gehandhaafd.

De werkgroep heeft op basis van consensus besloten de term hevig menstrueel bloedverlies te gebruiken in plaats van overvloedig, regelmatig bloedverlies om aan te sluiten bij de internationaal geaccepteerde en in Nederland door gynaecologen gebruikte term.

4 Epidemiologie vaginaal bloedverlies*

Vragenlijstonderzoek in de open bevolking laat zien dat hevig menstrueel 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 incidentiecijfers en prevalentiecij-

fers zijn gebaseerd op gegevens van het Landelijk Informatienetwerk voor de Huisartsenzorg uit 2011 en 2012 [Nivel 2011, Nivel 2012].

5 Normale cyclusduur

Uit het eerder 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 twintig tot veertig jaar zijn de cycli het meest regelmatig.

6 Myomen en adenomyose*

Myomen: vrouwen met myomen hebben vaker last van hevig menstrueel bloedverlies vergeleken met vrouwen zonder myomen. Uit een Amerikaans cohortonderzoek (n = 910) bij vrouwen van 35 tot 49 jaar bleek dat 46% van de vrouwen met myomen hevig menstrueel bloedverlies rapporteerden, tegen 28% van de vrouwen zonder myomen [Wegienka 2003]. Ook de hoeveelheid gebruikt opvangmateriaal was groter bij vrouwen met myomen. Vrouwen met submucuze myomen rapporteerden niet vaker hevig menstrueel bloedverlies dan vrouwen met intramurale en subseruze myomen.

Bij grotere myomen hadden de vrouwen meer kans om op hun hevigste dagen 8 of meerverbanden te moeten gebruiken. Bij myomen groter dan 5 cm was het gecorrigeerde relatieve risico 2,4 (95%-BI 1,8 tot 3,1). Een ander onderzoek (n = 259, derde lijnspopulatie), dat een meer indirecte relatie toont tussen myomen en hevig menstrueel bloedverlies, laat zien dat het Hb-gehalte negatief geassocieerd is met de grootte van myomen en de mate van uitpuiling in het cavum uteri [Yang 2011]. Bij myomen < 2 cm was de mate van uitpuiling niet geassocieerd met het Hb-gehalte.

Myomen komen ook regelmatig voor bij vrouwen zonder klachten van hevig menstrueel bloedverlies: vaginale echoscopie bij 100 vrouwen zonder abnormaal bloedverlies liet bij 13% intramurale myomen en bij 10% poliepen zien [Clevenger-Hoef 1999].

De pathofysiologie van hevig menstrueel bloedverlies bij myomen is niet geheel duidelijk. Theoretische verklaringen zijn: oppervlaktevergroting van het cavum uteri, minder efficiënt kunnen samentrekken van de uterus, onvoldoende stolselvorming door lokale veneuze stuwung en te hoge intravasculaire druk, disregulatie van een aantal groeifactoren, die effect hebben op de angiogenese en lokale vaatstructuren. 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 tot 3,88) [Marshall 1997]. De biologische basis voor de verhoogde incidentie bij negroïde vrouwen is onbekend.

Adenomyose: bij adenomyose zitten er eilandjes endometrium in het myometrium. De prevalentie van adenomyose varieert van 5 tot 70%. Er worden (internationaal) verschillende criteria gehanteerd.

In een meta-analyse van 6 diagnostische accuratesseonderzoeken van hoge kwaliteit werd transvaginale echoscopie vergeleken met histologisch bevestigde adenomyose. De sensitiviteit voor transvaginale echoscopie was 0,72 (95%-BI 0,65 tot 0,79). De specificiteit bedroeg 0,81 (0,77 tot 0,85) [Champaneria 2010]. Klinisch lijkt adenomyose geassocieerd met hevig menstrueel bloedverlies en dysmenorroe. Het enige onderzoek naar de associatie tussen geobjectiveerd hevig menstrueel bloedverlies en adenomyose is echter van lage kwaliteit [Ozdegirmenci 2011, NVOG 2013].

7 Geneesmiddelen*

Het optreden van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen die met orale anticoagulantia worden behandeld is onderzocht door Van Eijkeren et al. Bij 11 vrouwen die orale anticoagulantia gebruikten werd gedurende 1 cyclus het menstruele bloed-

verlies 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 anticoagulantia de menstruaties heviger zijn. Menstruatiestoornissen kunnen optreden als bijwerking van corticosteroiden [KNMP 2013]. 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, Lareb 2013]. Calciumantagonisten kunnen incidenteel hevig menstrueel bloedverlies veroorzaken [Aronson 2006].

Ten slotte kan bij gebruik van aromataseremmers, ritonavir, SSRIs en venlafaxine hevig menstrueel bloedverlies voorkomen [KNMP 2013].

8 Onderliggende afwijkingen bij abnormaal vaginaal bloedverlies*

In het Transitieproject, een morbiditeitsregistratie in de huisartsenpraktijk, wordt vermeld dat hevig menstrueel 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 spiraal zijn de oorzaak van bloedverlies bij respectievelijk 5, 4 en 1% van de vrouwen. Intermenstrueel 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 spiraal 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 pathologie zijn niet voorhanden [NVOG 2013].

9 Stollingsafwijkingen*

In een literatuuroverzicht van 11 onderzoeken bij 988 vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies varieerde de prevalentie van de ziekte van Von Willebrand (of 'VWD') in de individuele onderzoeken van 5% (bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies in de algemene bevolking) tot 24% (in een polikliniek voor stollingsstoornissen). De gemiddelde prevalentie was 13% (95%-BI 11 tot 16%). Bij vrouwen met aangetoond hevig menstrueel bloedverlies wordt deze stollingsstoornis in 13 tot 20% van de gevallen gevonden [Kadir 1998, Edlund 1996]. 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 oorzaak is onbekend [Shankar 2004].

Onderzoek naar de ziekte van Von Willebrand kan zinvol zijn bij vrouwen die vanaf de menarche hevig menstrueel bloedverlies hebben, en daarnaast als de (familie)anamnese positief is voor bloedingsneiging (bloedverlies post partum, bloedverlies na tandextractie, postoperatief bloedverlies en hematomen). Van belang is in elk geval dat, voordat stollingsonderzoek wordt ingezet, de diagnose hevig menstrueel bloedverlies geobjectiveerd wordt, bijvoorbeeld met de menstruatiescorekaart (zie noot 26). Het aantonen van de ziekte van Von Willebrand is complex, er bestaan verschillende vormen. Overleg met het regionale laboratorium over de vervolgebepalingen [NVOG 2013].

10 Hypothyroïdie*

De relatie tussen hypothyroïdie en hevig menstrueel bloedverlies wordt in leerboeken regelmatig genoemd. Er zijn echter nauwelijks wetenschappelijke gegevens op dit gebied. In een Grieks tweedelijnspatiëntcontroleonderzoek bij patiënten met hypothyroïdie bleek er bij 12 van de 171 vrouwen met hypothyroïdie vóór het starten van medicatie sprake te zijn van hevig menstrueel bloedverlies in vergelijking met 2 van de 214 vrou-

wen uit de controlegroep [Krassas 1999]. Een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn dat de cycli bij hypothyreoïdie regelmatig anovulatoir zijn.

In dezelfde setting in Griekenland is een patiëntcontroleonderzoek verricht bij patiënten met hyperthyreoïdie. Bij 2 van de 214 vrouwen met hyperthyreoïdie was vóór het starten van medicatie sprake van hevige menstrueel bloedverlies in vergelijking met 2 van de 214 vrouwen uit de controlegroep. Er werd dus geen verschil gevonden in voorkomen van hevige menstrueel bloedverlies [Krassas 1994]. De onderzoeken beschikken niet over objectieve metingen van menstrueel bloedverlies en zijn erg klein qua aantallen.

Conclusie: een duidelijke relatie tussen schildklierfunctiestoornissen en hevige menstrueel bloedverlies is niet aangetoond. Zie ook de NHG-Standaard Schildklierandoeningen.

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 de groep die minder dan 60 ml bloed verloor had 23% van de vrouwen een anemie. In een recent Nederlands 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]. In hoeveel tijd anemie ontstaat is onbekend.

12 Hevig menstrueel bloedverlies en hoeveelheid bloedverlies

Anamnestic hevige menstrueel bloedverlies komt bij objectivering (gemeten met de alkalinehematinemethode) niet altijd overeen met > 80 ml (of 120 ml volgens recentere inzichten) bloedverlies per menstruatie. 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 menstrueel bloedverlies dat slechts 49% van de vrouwen meer dan 80 ml bloed per menstruatie had 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].

13 Essentieel hevige menstrueel bloedverlies*

Van Eijkeren concludeerde na morfologische en morfometrische bestudering van endometria dat essentieel hevige menstrueel bloedverlies gerelateerd is aan de vorming van minder stabiele hemostatische propen die gemakkelijk desintegreren en/of aan een meer uitgebreide vaatbeschadiging, maar niet aan vasodilatatie of een langzamere afstoting van het endometrium [Van Eijkeren 1991]. De minder stabiele hemostatische propen kunnen het gevolg zijn van een verhoogde fibrinolyse of van een verminderde bloedplaatjesaggregatie. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met biochemische onderzoeken over essentieel hevige menstrueel bloedverlies wat betreft een veranderd prostaglandinemetabolisme en een verhoogde fibrinolyse. Er is een verhoogde concentratie van het trombocytenuitremmende prostaglandine E₂ aangetoond in menstrueel bloed van vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies [Rees 1984]. In utero van vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies is een verhoogd aantal prostaglandine-E₂-receptoren gevonden [Smith 1981]. Bij vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies worden hogere concentraties van plasminogeenactivator in het endometrium gevonden [Rybo 1966b, Gleeson 1994]

en is er een toename van plasminogeenactivator richting het einde van de cyclus [Gleeson 1994]. Plasminogeenactivator is een enzym dat plasminogeen omzet in plasmine, dat vervolgens fibrine afbreekt (fibrinolyse). Zo zorgt een verhoogde plasminogeenactivatorconcentratie in het endometrium voor een verschuiving in het plaatselijke evenwicht tussen fibrinolyse en antifibrinolyse in de richting van de fibrinolyse, met als resultaat een toename van de hoeveelheid bloedverlies. Het feit dat plasminogeenactivator een enzym is, suggereert een genetische factor. Rybo et al. vonden inderdaad aanwijzingen voor een sterke erfelijke factor ten aanzien van menstrueel bloedverlies. Zij toonden in hun tweelingonderzoek aan dat de intrapaarvariatie in menstrueel bloedvolume in monozygote tweelingen significant kleiner was ($p < 0,001$) dan in dizygote tweelingen [Rybo 1966c]. Ook de kleine intra-individuele variatie in menstrueel bloedvolume gemeten gedurende 12 opeenvolgende cycli [Hallberg 1964] pleit voor een genetische component. Vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies hebben geen ander hormonaal profiel dan vrouwen zonder hevige menstrueel bloedverlies [Haynes 1979, Critchley 1994]. Daarnaast kan leeftijd als onafhankelijke risicofactor voor hevige menstrueel bloedverlies worden aangemerkt [Janssen 1997, NVOG 2013].

Conclusie: bij essentieel hevige bloedverlies lijkt een fysiologische genetische variatie in hemostase in het endometrium een rol te spelen.

14 Anovulatoire cycli

Ovulatoire cycli zijn een voorwaarde voor een regelmatig menstrueel. In de eerste 2 jaar na de menarche is ongeveer de helft van de cycli anovulatoir. Ongeveer 5 jaar na de menarche is het aandeel van ovulatoire cycli 80% [Matytsina 2006]. Een soortgelijke periode met onregelmatige menstruaties doet zich voor in de 6 tot 8 jaar voor de menopauze [Treloar 1967]. Het is aannemelijk dat ook die onregelmatigheid wordt veroorzaakt door anovulatoire cycli (zie ook de NHG-Standaard De overgang).

15 Risicofactoren endometriumcarcinoom*

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1900 vrouwen endometriumcarcinoom gediagnosticeerd. Per jaar overlijden ongeveer 400 vrouwen aan de gevolgen van endometriumcarcinoom. Over de etiologie is relatief weinig bekend. Tot de risicofactoren worden gerekend: langdurige of excessieve oestrogene stimulatie en genetische predispositie. Langdurige of excessieve oestrogene stimulatie kan leiden tot endometriumhyperplasie met uiteindelijk atypie en carcinoom. Oestrogene stimulatie kan endogeen of exogeen zijn: hogere leeftijd, nullipariteit, anovulatoire cycli, late menopauze, obesitas, oestrogeenmonotherapie (combinatie met een progestageen geeft geen verhoogd risico) of tamoxifengebruik. Erfelijk non-polyposis colorectaal carcinoom (Lynchsyndroom) geeft een sterk verhoogd risico op endometriumcarcinoom [Oncoline 2011].

Bij vrouwen ouder dan 50 jaar die tamoxifen krijgen ter behandeling van het mammacarcinoom is het risico op endometriumcarcinoom ruim 4 maal zo hoog [Gelman 2000]. De oorzaak is dat tamoxifen naast een antioestrogene werking op het mammaweefsel ook een zwak oestrogeen effect op het endometrium heeft. Het risico is groter bij langdurig gebruik en hogere doseringen. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met een endometriumcarcinoom die langdurig tamoxifen hebben gebruikt een slechtere prognose hebben [Bergman 2000]. In een RCT ($n = 12.894$) werd bij vrouwen met mammacarcinoom het effect van langdurige (tot 10 jaar) behandeling met tamoxifen vergeleken met behandeling gedurende 5 jaar. Bij langdurige behandeling met tamoxifen bleek het risico op endometriumcarcinoom hoger vergeleken met 5-jaarsbehandeling (RR 1,7; 95%-BI 1,3 tot 2,3) [Davies 2013]. Tamoxifen wordt zowel bij pre- als bij postmenopauzale vrouwen gebruikt voor de behandeling van mammacarcinoom [Oncoline 2013].

De incidentie van mammacarcinoom in Nederland is 4 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijdsgroep 45 tot 64 jaar en 6 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijdsgroep 65 tot 74 jaar. De prevalentie in deze leeftijdsgroepen is 3,7% respectievelijk 6,5% [Nielen 2013].

16 Intermenstrueel bloedverlies zonder onderliggende oorzaak*

Intermenstrueel bloedverlies zonder aantoonbare organische oorzaak berust op een verstoring van de neuro-endocriene regulatie van de menstruele cyclus. Dit kan zijn in de vorm van:

- 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 wegvalen van of door onvoldoende oestrogene stimulatie;
- progestagene onttrekkingsbloedingen (premenstruele bloeding), waarbij het corpus luteum onvoldoende progesteron produceert om de opbouw tot stevig secretair 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.
- Een midcyclische bloeding wijst op een tekort aan oestrogenen of op een ovulatiebloeding (onttrekking van het endometrium als reactie op de preovulatoire daling van de oestrogenen-spiegel) [Speroff 2005].

17 Chlamydia-infectie*

Chlamydia trachomatis kan cervicitis en vervolgens endometritis veroorzaken. Chlamydia-infecties lijken vaker voor te komen dan gemiddeld bij vrouwen met intermenstrueel of postcoïtaal bloedverlies. In een Amerikaans patiëntcontroleonderzoek bij vrouwen die meer dan 3 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 4 weken bleek in dit onderzoek een onafhankelijke risicofactor te zijn.

Er is geen onderzoek gevonden naar aanleiding van de vraag of er chlamydiadiagnostiek gedaan moet worden bij de evaluatie van hevige menstrueel bloedverlies [NVOG 2013].

Conclusie: bij vrouwen met een chlamydia-infectie komen intermenstrueel en postcoïtaal bloedverlies ongeveer drie keer zo vaak voor vergeleken met vrouwen zonder chlamydia-infectie. Bij hevige menstrueel bloedverlies zonder intermenstrueel bloedverlies is geen associatie met chlamydia-infectie aangetoond.

18 Intermenstrueel bloedverlies na sectio*

Postmenstruele spotting (soms de hele cyclus door) bij vrouwen met een eerdere sectio kan door een defect (niche) ter plaatse van het sectiollitteken veroorzaakt worden. In een recent Nederlands prospectief cohortonderzoek onder 632 vrouwen die een sectio hadden gehad bleek dat zo'n defect bij 117 van de 209 (56%) vrouwen voorkwam. Dit werd bepaald met transvaginale echoscopie met gel als contrastmiddel. De gecorrigeerde oddsratio

voor postmenstrueel bloedverlies (spotting) bij een defect was 3,1 (95%-BI 1,5 tot 6,3) [Bij de Vaate 2011]. Deze vrouwen ervaren ook vaak pijnklachten tijdens en buiten de menstruatie, dyspareunie en soms secundaire subfertiliteit. Een conservatief beleid voor de spottingsklachten is gebruik van de combinatiepil. Als dit niet het gewenste effect heeft, kan verwijzing naar een gynaecoloog zinvol zijn om de grootte van het defect te bepalen en een behandelingsvoorstel te doen, zoals hysteroscopische of laparoscopische nicheresectie of hysterectomie bij afwezigheid van kinderwens.

19 Intermenstrueel bloedverlies bij OAC en roken

Een meta-analyse (3 RCT's, n = 2956) laat zien dat gemiddeld 23% van de rokers gedurende 6 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 1^e cyclus tot 1,86 in de 6^e cyclus). De onderzoekers vonden ook een relatie tussen het aantal sigaretten en de frequentie van het bloedverlies: tijdens de 6^e cyclus vanaf het begin van het pilgebruik hadden vrouwen die meer dan 16 sigaretten per dag rookten bijna 3 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 [Grossman 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.

20 Voorkomen endometriumcarcinoom bij postmenopauzaal bloedverlies

Volgens het Transitieproject (een morbiditeitsregistratie in de huisartsenpraktijk) wordt bij 8% van de vrouwen met postmenopauzaal bloedverlies uiteindelijk de diagnose 'andere maligne neoplasma' 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].

21 Beleving van de menstruatie

Een kwalitatief onderzoek met behulp van semistructureerde interviews (n = 44) naar de beleving van de menstruatie bij vrouwen uit verschillende culturen in Londen bevestigd 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. In een vra-

genlijstonderzoek onder patiënten van een Nederlandse huisartsenpraktijk (n = 1805, respons 65%) werd het voorkomen van menstruatietklachten bij seksueel misbruik onderzocht. Vrouwen die in het verleden seksueel misbruikt waren hadden vaker klachten van hevig menstrueel bloedverlies dan vrouwen die niet seksueel misbruikt waren (39% versus 25%; OR 2,1; p = 0,004) [Vink 2006]. Ook dysmenorroe en cyclusproblemen kwamen significant vaker voor. Het kan dus zinvol zijn bij vrouwen met onverklaarde menstruatietklachten na te gaan of er in het verleden sprake is geweest van seksueel misbruik. De onderbouwing hiervoor is echter beperkt.

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. Hevig menstrueel 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 (prikpil, hormoonspiraal) 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.

22 Werk

De impact van hevig bloedverlies op het werk kan groot zijn: in een onderzoek (n = 214) naar verschillende behandelmethoden voor hevig 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 hevig menstrueel bloedverlies ten gevolge van myomen (n = 525) gaf eenzelfde percentage vrouwen aan dat zij gedurende de menstruatie hun werk verzuimden [Pron 2003].

23 Anamnese*

In een onderzoek bij 226 vrouwen met anamnestisch hevig menstrueel bloedverlies (waarvan 34% > 80 ml bloedverlies) bleken de volgende factoren onafhankelijk voorspellend voor de hoeveelheid bloedverlies te zijn: het door de vrouw 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, doorlekken in ondergoed of beddengoed, en het aantal dagen dat dubbele bescherming (maandverband en tampons) nodig is [Warner 2004]. Menstruatieduur van > 7 dagen bleek tevens een onafhankelijk voorspeller voor hevig menstrueel bloedverlies [Zakherah 2011].

24 Lichamelijk onderzoek

In de eerste 5 jaar na de menarche wordt onregelmatig bloedverlies vrijwel altijd veroorzaakt door anovulatoire cycli. Pas 5 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 geneesmiddelengebruik) [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 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 menstruatieleed.

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].

25 Lichamelijk onderzoek bij hevig menstrueel bloedverlies*

Het nut van standaard speculumonderzoek bij hevig menstrueel bloedverlies wordt niet door onderzoek onderbouwd. Speculumonderzoek is wel geïndiceerd wanneer er (ook) sprake is van intermenstrueel of onregelmatig bloedverlies [NVOG 2013].

26 Menstruatiescorekaart*

In 1990 is een semikwantitatieve visuele schattingsmethode ontwikkeld voor de hoeveelheid menstrueel bloedverlies [Higham 1999]. Deze methode is in 1995 gevalideerd in Nederland in een grotendeels tweedelijns populatie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een menstruatiescorekaart [figuur] [Janssen 1995]. Bij deze methode schat de vrouw zelf de mate van doordrenking van elk verband of tampon bij het verschonen en noteert zij deze op een voorgedrukte kaart. Met deze kaart kan een totale score berekend worden voor de gehele menstruatie. De score is geen kwantitatieve maat voor het menstrueel bloedvolume, maar kan een voorspelling doen over het al of niet bestaan van hevig menstrueel bloedverlies (maandelijkse hoeveelheid menstrueel bloedverlies van 80 ml of meer). Door aan elke mate van doordrenking een vermenigvuldigingsfactor toe te kennen (1, 5 en 20 voor respectievelijk een licht, matig en ernstig doordrenkt verband en 1, 5 en 10 voor respectievelijk een licht, matig en ernstig doordrenkte tampon) kan een totale score berekend worden voor de gehele menstruatie. In de tweede lijn is een score van 150 als het meest geschikt als afkappunt voor hevig menstrueel bloedverlies vastgesteld met bijbehorende sensitiviteit van 78 tot 83% en specificiteit 77 tot 88% [Zakherah 2011, Janssen 1995]. Een totale score van 150 of meer maakt de diagnose hevig menstrueel bloedverlies waarschijnlijk. Dit afkappunt is zowel geschikt voor 80 ml bloedverlies als 120 ml bloedverlies per menstruatie. Een score < 150 wijst op een normale hoeveelheid menstrueel bloedverlies [NVOG 2013].

Een eenmalige schatting met behulp van de menstruatiescorekaart is voldoende voor het inschatten van de hoeveelheid bloedverlies [Janssen 1995], waarschijnlijk mede door de constantheid van individueel menstrueel bloedverlies [Hallberg 1964]. De methode is in vier onderzoeken gevalideerd en met uitzondering van een onderzoek waren alle onderzoeken positief over de waarde van de scorekaart met goede sensitiviteit en specificiteit. De menstruatiescorekaart is niet gevalideerd in de eerste lijn.

De menstruatiescorekaart wordt in onderzoek gebruikt voor evaluatie van behandelingen van hevig menstrueel bloedverlies. Een voordeel van het gebruik van de menstruatiescorekaart is dat de vrouwen gerustgesteld blijken te kunnen worden wanneer de menstruatiescorekaart aangeeft dat het menstrueel bloedverlies ondanks de klacht al niet excessief kan worden beschouwd. In een prospectief cohortonderzoek zag 10% van de vrou-

Figuur Menstruatiecorekaart

Verband	1	2	3	4	5	6	7	8
Tampon								

Menstruatiecorekaart: hierop noteert de patiënte de gebruikte verbanden en tampons. De arts kan door aan elke mate van doordrenking een vermenigvuldigingsfactor toe te kennen (1, 5 en 20 voor respectievelijk een licht, matig en ernstig doordrenkt verband en 1, 5 en 10 voor respectievelijk een licht, matig en ernstig doordrenkte tampon) een totale score berekenen voor het bloedverlies gedurende de gehele menstruatie.

wen af van endometriumablatie toen na meting bleek dat hevig menstrueel bloedverlies niet geobjectiveerd kon worden. Ruim een jaar later was het merendeel van deze groep nog steeds tevreden zonder chirurgie. Voorts bleek de groep met geobjectiveerd hevig menstrueel bloedverlies minder vaak ontevreden na endometriumablatie dan de groep bij wie dit niet kon worden aangetoond (9% versus 18%; OR 2,5; 95%-BI 1,1 tot 4,7) [Cannon 1996].

27 Transvaginale echoscopie in de reproductieve levensfase*

De diagnostische accuratesse van transvaginale echoscopie varieert voor myomen, adenomyose en intracavitair afwijkingen (endometriumpoliepen en submucieuze myomen). Voor gynaecologen is transvaginale echoscopie de eerste keus als beeldvormende diagnostiek [NVOG 2013]. Bij een vermoeden van intracavitair afwijkingen bij transvaginale echoscopie wordt aanvullende diagnostiek in de vorm van watercontrastechoscopie uitgevoerd; de sensitiviteit van transvaginale echoscopie voor intracavitair afwijkingen is 0,89, van watercontrastechoscopie 0,94 (de specificiteit 0,71 respectievelijk 0,91) [Soguktas 2012].

Tamoxifengebruik verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Daarnaast kan onder invloed van tamoxifengebruik het echobeeld van het endometrium veranderen. Deze factoren maken dat echoscopie minder betrouwbaar is bij vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies die tamoxifen gebruiken. Biopsie van het endometrium is noodzakelijk om endometriumcarcinoom met voldoende zekerheid uit te sluiten [Oncoline 2011].

Nog niet in alle regio's is het mogelijk transvaginale echoscopie in eigen beheer aan te vragen. Met abdominale echoscopie kan het endometrium (en eventuele intracavitair afwijkingen) echter niet goed beoordeeld worden en wordt daarom niet meer aanbevolen. Bij vrouwen met een intact hymen heeft initieel gebruik van abdominale echoscopie de voorkeur, ter evaluatie van andere structurele afwijkingen [ACOG 2013].

28 Hb-bepaling*

Een Hb-gehalte geeft een indruk van de mate van bloedverlies en de noodzaak tot behandeling. Het Hb-gehalte kan niet gebruikt worden om hevig menstrueel bloedverlies aan te tonen. Een laag Hb-gehalte maakt hevig menstrueel bloedverlies aannemelijk, maar een normaal Hb-gehalte sluit

hevig menstrueel bloedverlies niet uit. Bepaling van het Hb is zinvol omdat het een belangrijke factor is bij de indicatiestelling voor ijzersuppletie. Daarnaast kunnen vrouwen met langdurig hevig menstrueel bloedverlies 'gewend' zijn aan een laag Hb. Op basis van de literatuur is geen termijn te geven waarna Hb-bepaling zinvol is. In de NVOG-richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies wordt aanbevolen eenmalig het Hb te bepalen bij de evaluatie [NVOG 2013].

Op basis van consensus adviseert de werkgroep laagdrempelig het Hb te bepalen (zie verder de NHG-Standaard Anemie).

29 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 2 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].

30 Transvaginale echoscopie bij postmenopauzaal bloedverlies*

In een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse naar de accuratesse van transvaginale echoscopie bij postmenopauzaal bloedverlies (11 onderzoeken, n = 2896) bleek de sensitiviteit voor endometriumcarcinoom 95% (95%-BI 86 tot 98%) en de specificiteit 47% (38 tot 58%) bij het afkappunt van 4 mm. Bij een afkappunt van 3 mm bleek de sensitiviteit 98% (90 tot 100%) en de specificiteit 35% (29 tot 42%) [Timmermans 2010]. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie hanteert het afkappunt van 4 mm in haar huidige richtlijn Diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze [NVOG 2003].

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 persisterende 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.

Tamoxifengebruik verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Daarnaast kan onder invloed van tamoxifengebruik het echobeeld van het endometrium veranderen. Deze factoren maken dat echoscopie minder betrouwbaar is. Biopsie van het endometrium is noodzakelijk om endometriumcarcinoom met voldoende zekerheid uit te sluiten [Oncoline 2011].

31 Effect van medicamenteuze behandeling bij hevig menstrueel bloedverlies zonder aanwijsbare onderliggende oorzaak*

Achtergrond: voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies zijn zowel niet-hormonale middelen (NSAID's, tranexaminezuur) als hormonale (combinatiepil, hormoonspiraal, orale progestagenen) beschikbaar. De werkgroep vond de vermindering van de hoeveelheid bloedverlies, de kwaliteit van leven en bijwerkingen de belangrijkste uitkomstmaten bij de plaatsbepaling van de genoemde middelen. Waar het onderzoek in de eerste lijn betrof, wordt dit aangegeven. In alle andere gevallen is sprake van onderzoek in de tweede lijn.

Bronnen

Lethaby 2013

Een Cochrane-review (zoekdatum juli 2012) naar de effectiviteit van NSAID's bij hevig menstrueel bloedverlies [Lethaby 2013]. 18 RCT's (759 patiënten met geobjectiveerd of subjectief hevig menstrueel bloedverlies zonder onderliggende oorzaak). Hiervan werden 7 RCT's (cross-overonderzoeken) niet in meta-analyses meegenomen, omdat de resultaten niet voldoende gekwantificeerd waren. Belangrijkste uitkomstmaten: de hoeveelheid bloedverlies (geobjectiveerd met de alkaline-hematinemethode of subjectief bepaald met de menstruatiecorekaart) en de kwaliteit van leven. De volgende vergelijkingen werden gerapporteerd (mefenaminezuur is een niet in Nederland verkrijgbaar NSAID):

1. NSAID's (mefenaminezuur) versus placebo: 1 RCT (n = 11);
2. NSAID's (mefenaminezuur) versus tranexaminezuur: 1 RCT (n = 49);
3. NSAID's (mefenaminezuur) versus de combinatiepil: 1 RCT (n = 26) met ethinylestradiol 30 microg/levonorgestrel 150 microg;
4. NSAID's (mefenaminezuur) versus hormoonspiraal: 1 RCT (n = 16) met hormoonspiraal (afgifte 65 microg progesteron/dag);
5. NSAID's (mefenaminezuur) versus oraal progestageen: 2 RCT's (n totaal = 48) met norethisteron 2 dd 5 mg gedurende 7 tot 10 dagen;
6. NSAID's (mefenaminezuur, naproxen) onderling vergeleken: 2 RCT's (n totaal = 61).

Duckitt 2012

Een systematisch literatuuronderzoek (zoekdatum 2011) naar de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij hevig menstrueel bloedverlies [Duckitt 2012]; 15 RCT's (929 patiënten met geobjectiveerd of subjectief hevig menstrueel bloedverlies). Belangrijkste uitkomstmaten: de hoeveelheid bloedverlies en de kwaliteit van leven. De volgende aanvullende vergelijkingen werden gerapporteerd:

7. tranexaminezuur (wisselende dosering) versus placebo: 8 RCT's (n totaal = 396);
8. tranexaminezuur (wisselende dosering) versus oraal progestageen: 2 RCT's (n totaal = 146) met norethisteron 5 mg 2 dd gedurende 7 dagen van de cyclus of medroxyprogesteron 10 mg 2 dd, gedurende 20 dagen van de cyclus;
9. combinatiepil versus hormoonspiraal: 2 RCT's (n totaal = 151) met ethinylestradiol 20 microg/norethisteron 5 mg (of ethinylestradiol 30 microg/150 microg levonorgestrel);
10. hormoonspiraal versus oraal progestageen: 1 RCT (n = 162), met medroxyprogesteron 1 dd 10 mg (10 dagen), 2 RCT's (n totaal = 74), met norethisteron 5 mg 3 dd (10 tot 20 dagen);

Fraser 2011

11. combinatiepil (estradiolvaleraat/dienogest) versus placebo: dubbelblind placebogecontroleerde RCT (n = 411 met geobjectiveerd menstrueel bloedverlies), gepubliceerd na bovengenoemde systematische review [Fraser 2011b]. Belangrijkste uitkomstmaat: de totale vermindering in hoeveelheid bloedverlies in 3 maanden.

C Gupta 2013

12. hormoonspiraal versus gebruikelijke medicamenteuze behandeling: Engelse RCT (n = 571 vrouwen uit de eerste lijn met subjectief hevig menstrueel bloedverlies gedurende minimaal 3 maanden), de gebruikelijke behandeling bestond uit tranexaminezuur, mefenaminezuur of de combinatie van beide middelen, combinatiepil, orale progestagenen [Gupta 2013]. Belangrijkste uitkomstmaten: MMAS (deze meet de invloed van menstrueel bloedverlies op het dagelijkse leven in 6 domeinen: praktische problemen, sociaal leven, lichamelijk en psychisch welbevinden, dagelijkse bezigheden/werk, gezinsleven/relaties), SF-36 (een kwaliteit-van-levenmeetinstrument) en chirurgische interventies (hysterectomie en endometriumablatie) na 2 jaar. De vermindering van de hoeveelheid bloedverlies werd niet bepaald.

Er is geen onderzoek gevonden naar de vergelijkingen:

- tranexaminezuur versus combinatiepil;
- tranexaminezuur versus hormoonspiraal;
- combinatiepil versus oraal progestageen;
- hormoonspiraal versus placebo;
- oraal progestageen versus placebo.

Kwaliteit van het bewijs

Lethaby 2013: de kwaliteit van het bewijs was laag door het geringe aantal patiënten per vergelijking. De duur van de behandeling varieerde van één tot drie maanden. Bij RCT's met mefaminezuur is sprake van *indirectness of evidence*, omdat dit NSAID niet in Nederland verkrijgbaar is.

Duckitt 2012: de kwaliteit van het bewijs varieerde van matig tot laag door methodologische beperkingen en het geringe aantal patiënten per vergelijking. Een deel van de onderzoeken was door de farmaceutische industrie geïnitieerd. De behandelduur varieerde van één tot twaalf maanden.

Fraser 2011: de kwaliteit van het bewijs was matig. Het betrof één RCT, waarin vergelijking met andere combinatiepillen ontbrak. Het onderzoek was door de farmaceutische industrie geïnitieerd.

Gupta 2013: de kwaliteit van het bewijs was matig, omdat de gebruikelijke behandeling in Engeland anders is dan in Nederland (*indirectness of evidence*) en er niet per middel werd gerandomiseerd en geanalyseerd.

Effecten

Vermindering van de hoeveelheid bloedverlies

Niet bij alle van de in de Bronnen beschreven RCT's was vermindering van de hoeveelheid bloedverlies een uitkomstmaat. In de literatuur wordt een vermindering van bloedverlies > 36 ml/cyclus als klinische relevant beschouwd [Lukes 2010].

1. NSAID's versus placebo: de gemiddelde hoeveelheid menstrueel bloedverlies was significant minder bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met placebo (verschil 124 ml/cyclus; 95%-BI 62 tot 186 ml).
2. NSAID's versus tranexaminezuur: de gemiddelde hoeveelheid menstrueel bloedverlies was significant meer bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met tranexaminezuur (verschil 73 ml/cyclus; 22 tot 124).
3. NSAID's versus combinatiepil: de gemiddelde hoeveelheid menstrueel bloedverlies verschilde niet bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met ethinylestradiol 30 microg/levonorgestrel 150 microg (verschil 25 ml/cyclus; -22 tot 73).
4. NSAID's versus hormoonspiraal: de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies verschilde niet bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met hormoonspiraal (verschil 4 ml/cyclus; -23 tot 31).
5. NSAID's versus oraal progestageen: de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies verschilde niet bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met norethisteron 2 dd 5 mg, gedurende 7 tot 10 dagen (23 ml/cyclus; -1 tot 47).
6. NSAID's onderling vergeleken: de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies verschilde niet bij gebruik van mefaminezuur vergeleken met naproxen (verschil 21 ml/cyclus; -6 tot 48 ml).
7. tranexaminezuur versus placebo: de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies was significant minder bij gebruik van tranexaminezuur vergeleken met placebo en dit verschil varieerde van 52 ml/cyclus (95%-BI niet vermeld) tot 94 ml/cyclus (95%-BI 36 tot 151).
8. tranexaminezuur versus oraal progestageen: de gemiddelde hoeveelheid bloedverlies was significant minder bij gebruik van tranexaminezuur vergeleken met norethisteron (verschil 111 ml/cyclus; 44 tot 179). Het gemiddelde verschil in menstruatiescorekaartscores (zie noot 26) verschilde niet significant bij gebruik van tranexaminezuur vergeleken met medroxyprogesteron (tranexaminezuur reduceerde de score met 60%, medroxyprogesteron met 58%).
9. combinatiepil versus hormoonspiraal: de gemiddelde vermindering in hoeveelheid bloedverlies was na 12 maanden significant kleiner bij gebruik van de combinatiepil vergeleken met de hormoonspiraal (35 ml versus 87 ml, $p < 0,013$). Het gemiddelde verschil in menstruatiescorekaart-

score was significant minder groot bij gebruik van de combinatiepil vergeleken met de hormoonspiraal (de combinatiepil reduceerde de score met 68%, de hormoonspiraal met 83%, $p < 0,002$).

10. hormoonspiraal versus oraal progestageen: gemiddelde vermindering in hoeveelheid bloedverlies was significant groter bij gebruik van een hormoonspiraal vergeleken met medroxyprogesteron (10 dagen) (129 ml/cyclus versus 18 ml per cyclus, $p < 0,001$). Gemiddelde vermindering in hoeveelheid bloedverlies verschilde niet significant bij gebruik van de hormoonspiraal of norethisteron (20 dagen) (104 ml/cyclus bij een hormoonspiraal en 94 ml/cyclus bij norethisteron, $p = 0,56$).
11. combinatiepil versus placebo: de gemiddelde vermindering in hoeveelheid bloedverlies in 3 maanden bedroeg 414 ± 373 ml met estradiolvaleraat/dienogest en 109 ± 300 ml met placebo ($p < 0,0001$).

Kwaliteit van leven

Niet bij alle van de in de Bronnen beschreven RCT's was kwaliteit van leven een uitkomstmaat.

2. NSAID's versus tranexaminezuur: het aantal patiënten zonder verbetering van kwaliteit van leven (of/of dysmenorroe verschilde niet significant (OR 1,1; 95%-BI 0,3 tot 4,8). Het aantal patiënten dat behandeling onacceptabel vond verschilde evenmin (1,2; 0,3 tot 4,3).
7. tranexaminezuur versus placebo: de kwaliteit van leven (menorrhagia impact questionnaire, deze meet de invloed van menstrueel bloedverlies op het dagelijkse leven in de domeinen sociale activiteiten, lichamelijke activiteiten, werk) was beter bij tranexaminezuur vergeleken met placebo ($p < 0,05$).
9. combinatiepil versus hormoonspiraal: er was geen significant verschil in kwaliteit van leven na 12 maanden.
12. hormoonspiraal versus gebruikelijke medicamenteuze behandeling: er was een significante verbetering van de menstruatie specifieke kwaliteit van leven (MMAS)-score in beide groepen na 6 maanden, 1 en 2 jaar vergeleken met uitgangsscore. Het hormoonspiraal verbeterde de MMAS-score significant meer dan de gebruikelijke behandeling (gemiddeld verschil in score 13 punten op een schaal van 0 tot 100; 10 tot 17 na 2 jaar). Er werd een significante verbetering van de SF-36 in beide groepen gemeten: in 7/8 domeinen van SF-36 toonde de behandeling met hormoonspiraal significant meer verbetering. Er waren geen significante verschillen tussen het hormoonspiraal en medicamenteuze behandeling met betrekking tot de noodzaak van chirurgische behandeling: in beide groepen onderging 6% een hysterectomie en 4 en 6% endometriummablatie. Meer patiënten waren tevreden met de hormoonspiraal vergeleken met de gebruikelijke medicamenteuze behandeling: na 2 jaar gebruikte 64% nog het hormoonspiraal en 38% de gebruikelijke medicamenteuze behandeling ($p < 0,001$). Reden voor stoppen met het hormoonspiraal: bij 37% was de behandeling niet effectief, bij 28% onregelmatig, langdurig bloedverlies. Reden voor stoppen van de gebruikelijke behandeling: bij 53% was de behandeling niet effectief.

Bijwerkingen

In geen van de genoemde RCT's werd een kwantitatieve analyse van bijwerkingen gerapporteerd.

NSAID's: als veelvoorkomende bijwerkingen van NSAID's werden maag-darmklachten, zoals zuurbranden, misselijkheid, braken, diarree, en hoofdpijn gerapporteerd. Voor aanvullende informatie wordt verwezen naar de Farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding.

Tranexaminezuur: als bijwerkingen van tranexaminezuur werden maag-darmklachten gerapporteerd. Uit observationeel onderzoek blijkt tranexaminezuur geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van een arteriële of veneuze trombo-embolie. Voor aanvullende informatie zie noot 33.

Combinatiepil: als bijwerkingen van de combinatiepil werden hoofdpijn en intermenstrueel bloedverlies gerapporteerd. Voor aanvullende informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Anticonceptie.

Hormoonspiraal: als bijwerkingen werden intermenstrueel bloedverlies en hoofdpijn gerapporteerd. Voor aanvullende informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Anticonceptie.

Orale progestagenen: als veelvoorkomende bijwerkingen van orale progestagenen werden genoemd; hoofdpijn, gevoelige borsten, maag-darmklachten.

Conclusie

Vermindering van hoeveelheid bloedverlies: in vergelijking met placebo lijken NSAID's een klinisch relevante vermindering van het bloedverlies te geven, maar deze veronderstelling is gebaseerd op slechts één klein onderzoek. Ze lijken minder effectief dan tranexaminezuur, maar ook hier betreft het slechts één klein onderzoek. In andere onderzoeken kon geen meerwaarde worden aangetoond van NSAID's ten opzichte van andere medicamenteuze interventies (combinatiepil, hormoonspiraal, orale progestagenen). Op basis van zeer beperkt onderzoek kon een verschil in effectiviteit tussen NSAID's niet worden aangetoond.

Tranexaminezuur lijkt effectiever dan NSAID's en vergelijkbaar met cyclisch gebruik (20 dagen/cyclus) van orale progestagenen.

De combinatiepil liet in één groot placebogecontroleerd onderzoek een klinisch relevante vermindering van bloedverlies zien, maar dat betrof slechts één preparaat in een door de farmaceutische industrie geïnitieerd onderzoek. De combinatiepil lijkt echter minder effectief dan de hormoonspiraal. De verschillen in effectiviteit tussen de hormoonspiraal en het cyclische gebruik van orale progestagenen zijn niet consistent.

Kwaliteit van leven: alleen van tranexaminezuur (in vergelijking met placebo) en de hormoonspiraal (in vergelijking met andere medicamenteuze behandelingen) is positieve invloed op de kwaliteit van leven aangetoond. Voor andere interventies kon verbetering van de kwaliteit van leven niet worden aangetoond of werd dit niet gemeten.

Bijwerkingen: de beschreven RCT's laten geen uitspraken toe over het risico op bijwerkingen van de verschillende medicamenteuze behandelingen.

Van conclusie naar aanbeveling

Met NSAID's is veel ervaring bij de behandeling van hevige menstrueel bloedverlies, maar grootschalig onderzoek naar de effectiviteit ontbreekt. Het beschikbare onderzoek is vooral verricht met mefaminezuur, een NSAID dat niet in Nederland geregistreerd is. Op farmacologische gronden neemt de werkgroep echter aan dat het effect van dit NSAID vergelijkbaar is met de in Nederland geregistreerde NSAID's. NSAID's hoeven meestal maar gedurende de drie dagen van de menstruatie met de hevigste klachten te worden gebruikt en ze hebben geen invloed op de cyclus. Ook hebben ze een pijnstillend effect, wat een voordeel is bij aanwezigheid van dysmenorroe (zie ook de NHG Farmacotherapeutische richtlijn Dysmenorroe). Daarnaast zijn het middelen met geringe kosten.

Ook het antifibrinolyticum tranexaminezuur wordt slechts drie dagen van de menstruatie met de hevigste klachten gebruikt en heeft evenmin invloed op de cyclus. Het wordt in Nederland echter weinig frequent voorgeschreven voor hevige menstrueel bloedverlies. Onbekendheid met het middel speelt hierbij wellicht een rol. Ook de vrees voor bijwerkingen, die in observationeel onderzoek zijn gerapporteerd maar waarvan de omvang waarschijnlijk – zeker bij inachtneming van contra-indicaties – gering is, zou hierbij van invloed kunnen zijn. De kostprijs is vergelijkbaar met die van NSAID's.

Er is veel ervaring opgedaan met het gebruik van de combinatiepil. Bij gebruik van de combinatiepil zonder stopperiodes treedt in principe amenorroe op en de effectiviteit in vermindering van het bloedverlies is evident. De systemische belasting met progestageen is bij gebruik van een hormoon-

spiraal een factor tien tot dertig lager dan bij gebruik van andere vormen hormonale anticonceptie (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). Daar staat tegenover dat de duur van de behandeling langer is dan de periode van drie tot zes maanden, die wordt geadviseerd bij andere medicamenteuze behandelingen. De hormoonspiraal leidt bij een aanzienlijk deel van vrouwen (zonder hevig menstrueel bloedverlies) tot amenorroe en is effectief gebleken bij dysmenorroe (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). De kosten van hormonale behandeling zijn relatief gering, maar hoger (vooral de hormoonspiraal) dan die van NSAID's en tranexaminezuur.

Op basis van ervaring en consensus vindt de werkgroep alle bovengenoemde middelen, rekening houdend met eventuele comorbiditeit en comedicatie, een verantwoorde keuze voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies.

Er is voldoende ervaring opgedaan met langdurig gebruik van orale progestagenen. Vanwege met name de grotere hormonale belasting en bijwerkingen vindt de werkgroep dat langdurig gebruik van orale progestagenen, rekening houdend met eventuele comorbiditeit en comedicatie, een beperkte plaats heeft.

Aanbeveling

Omdat het onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende medicamenteuze behandelingen bij hevig menstrueel bloedverlies beperkt is en op grond hiervan geen duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken, adviseert de werkgroep om samen met de patiënt een keuze te maken ('shared decision'), waarbij de volgende factoren in overweging moeten worden genomen:

- hinder en ernst van het bloedverlies;
- de (langdurige) behoefte aan anticonceptie; bespreek ideeën over eventuele bijwerkingen van hormonale anticonceptie en beoordeel eventuele contra-indicaties voor anticonceptiva (zie de NHG-Standaard Anticonceptie);
- de wens voor cycluscontrole of behoud van de menstruatie;
- eventuele pijn bij de menstruatie;
- comorbiditeit en medicatiegebruik.

32 Tranexaminezuur*

Fibrine wordt door het lichaam gevormd als eindproduct van de hemostase. Fibrine speelt slechts een tijdelijke rol en moet afgebroken worden om weer een normale structuur en functie van weefsel te verkrijgen. Bij hevig menstrueel bloedverlies kan (versterkte) lokale fibrinolyse optreden. Tranexaminezuur remt de afbraak van fibrine (fibrinolyse) doordat het de binding van plasminogeen aan fibrine verstoort. Tranexaminezuur wordt voor > 95% onveranderd uitgescheiden in de urine. Binnen 24 uur wordt ongeveer 78% van de geabsorbeerde orale dosis uitgescheiden [KNMP 2013].

Vanwege de grotendeels renale klaring dient bij verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/minuut) de dosering te worden vermindert; dosering bij een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min: 15 mg/kg 2 dd, dosering bij een creatinineklaring van 10 tot 30 ml/min: 15 mg/kg 1 dd.

Als bijwerkingen worden genoemd: bij 1 tot 10% van de patiënten: misselijkheid, braken en diarree (dosisaafhankelijk, in het algemeen licht en tijdelijk van aard). Bij < 1%: allergische huidreacties, spierpijn en spierzwakte. Zelden: rabdomyolyse, trombo-embolische aandoeningen (zie noot 33), convulsies, duizeligheid, kleurenblindheid, en andere visuele stoornissen (veelal reversibel). Bij hematurie van het bovenste urinestelsel kan stolselvorming leiden tot obstructie van de ureter en kolieken. Bij overdosering zijn gemeld: misselijkheid, diarree, duizeligheid, orthostatische klachten en myopathie. Tranexaminezuur is geregistreerd voor gebruik van patiënten vanaf 15 jaar [KNMP 2013]. Er is geen klinische ervaring met tranexaminezuur bij kinderen jonger dan 15 jaar met hevig menstrueel bloedverlies [CBG 2014].

33 Risico op trombo-embolie bij gebruik van tranexaminezuur*

Achtergrond: tranexaminezuur is een antifibrinolyticum. Op basis van casuïstiek over het optreden van trombo-embolieën bij gebruik van tranexaminezuur is er discussie over de veiligheid van het medicament.

Bronnen

Sundström: een genest patiëntcontroleonderzoek onder vrouwen in de reproductieve leeftijd (15 tot 49 jaar) met de diagnose menorrhagie (hevig menstrueel bloedverlies), geregistreerd in General Practice Research Database in de periode 1992 tot 1998 [Sundström 2009]. Totaal 134 patiënten en 552 controles. Uitkomstmaat: gecorrigeerde oddsratio voor het risico op veneuze trombose bij gebruik van tranexaminezuur.

Berntorp: een retrospectief patiëntcontroleonderzoek onder vrouwen in de reproductieve leeftijd (15 tot 49 jaar) met een bewezen veneuze trombose in de periode 1994 tot 1999 [Berntorp 2001]. Totaal 662 cases en 1506 controles. Patiënten werd naar gebruikte medicatie gevraagd. Uitkomstmaat: niet-gecorrigeerde oddsratio voor het risico op veneuze trombose bij gebruik van tranexaminezuur.

Kwaliteit

Sundström: de gebruikte gegevens kwamen uit een huisartsenregistratienetwerk. Weinig patiënten hadden tranexaminezuur gebruikt. De uitkomst was onnauwkeurig (breed betrouwbaarheidsinterval).

Berntorp: de diagnose veneuze trombose was op klinische bevindingen gesteld. Patiënten uit de tweede lijn en controles werd naar gebruikte medicatie gevraagd (mogelijk 'recall'-bias). De selectiemethode van de controles is niet beschreven. Bij 6/15 patiënten met een veneuze trombose was gebruik van tranexaminezuur de enige risicofactor. Er werd niet gecorrigeerd voor de aanwezigheid van risicofactoren.

Conclusie

De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag.

Risico op trombo-embolie

Sundström: 52 patiënten (39%), gemiddelde leeftijd 41 jaar, hadden een longembolie, 82 patiënten (61%), gemiddelde leeftijd 42 jaar, hadden een DVT; 3/134 patiënten en 4/552 controles hadden 90 dagen voorafgaand aan de veneuze trombolie-embolie een prescriptie voor tranexaminezuur. Gecorrigeerde OR 3,2 (0,65 tot 15,8).

Berntorp: 15/662 patiënten (2%) en 61/1506 controles (4%) hadden tranexaminezuur voorafgaand gebruikt. Ongecorrigeerde OR 0,55 (0,31 tot 0,97), 6/15 cases hadden tranexaminezuur als enige bekende risicofactor.

Conclusie

Het bewijs over de associatie tussen gebruik van tranexaminezuur door vrouwen in de reproductieve levensfase en veneuze trombo-embolie is van lage kwaliteit en onnauwkeurig, naar alle waarschijnlijkheid omdat tranexaminezuur weinig gebruikt wordt en het een niet vaak voorkomende bijwerking betreft.

Overige aanwijzingen

In casuïstiek wordt trombo-embolie (zowel arterieel als veneus) als bijwerking beschreven bij gebruik van tranexaminezuur [Aronson 2006]. Een recent overzichtartikel over tranexaminezuur en trombose in het Franse Geneesmiddelenbulletin beschreef dat er in Frankrijk tussen 1987 en 2009 18 meldingen zijn gedaan van arteriële of veneuze trombose toegeschreven aan oraal gebruik van tranexaminezuur. In Amerika werden meer dan 100 meldingen gedaan (in Europa ongeveer 80) van trombo-embolie toegeschreven aan tranexaminezuur [Anonymus 2013]. Bij Lareb zijn 7 meldingen gedaan van trombo-embolische aandoeningen (beroerte/TIA, longembolie, diepveneuze trombose) bij vrouwen in de periode 1995 tot november 2013. Bij 3 vrouwen was de indicatie voor tranexaminezuur hevig menstrueel bloedverlies, bij 3 vrouwen een andere indicatie, en bij 1 onbekend. Informatie over risicofactoren bij de patiënten is beperkt (gegevens verkregen via Lareb, november 2013).

Bij de World Health Organisation (WHO) zijn ruim 300 meldingen gedaan van trombo-embolische aandoeningen (beroerte/TIA, longembolie, diepveneuze trombose, retinavene trombose) bij gebruik van tranexaminezuur. Statistisch gezien komen deze aandoeningen vaker voor dan op basis van toeval verwacht kan worden (gegevens verkregen via Lareb, november 2013).

Tranexaminezuur wordt ook voor andere indicaties gebruikt, zoals preventie van bloedverlies tijdens operaties, in andere toedieningsvorm (onder andere intraveneus) en dosering. Uit een meta-analyse van RCT's (129 RCT's, 10.448 patiënten) naar het effect van tranexaminezuur bleek het risico op myocardinfarct, beroerte, diep veneuze trombose en longembolie niet duidelijk verhoogd bij patiënten, die geopereerd werden, vergeleken met placebo of geen behandeling [Ker 2012].

In een systematisch literatuuronderzoek naar het effect van tranexaminezuur op bloedverlies tijdens zwangerschap en bloedverlies post partum werden 5 RCT's (994 patiënten), 7 observationele onderzoeken (2255 patiënten) en 22 case reports geïnccludeerd. In de RCT's werd geen melding gemaakt van trombo-embolie tijdens de behandeling. In een patiëntcontroleonderzoek (256 patiënten, 1846 controles) kregen 2 patiënten een longembolie (na 61 en 15 dagen behandeling met tranexaminezuur), vergeleken met 4 in de controlegroep (OR 3,6; 95%-BI niet vermeld; $p > 0,16$). In de case reports werd bij 1 patiënt een longembolie beschreven [Peitsidis 2011].

In de productinformatie over tranexaminezuur wordt vermeld dat aan patiënten met een hoog risico op trombose (een trombo-embolische aandoening in de anamnese en een familiehistorie van trombo-embolische aandoeningen) gebruik van tranexaminezuur wordt ontraden, tenzij er een sterke medische indicatie is en dit onder strikt medisch toezicht gebeurt [CBG 2014].

Conclusie

De kwaliteit van het bewijs over het risico op trombo-embolie bij gebruik van tranexaminezuur bij hevig menstrueel bloedverlies is zeer laag, maar een verhoogd risico is niet uit te sluiten.

Aanbeveling

Op basis van weging van farmacologische eigenschappen en afgeleide evidence heeft de werkgroep besloten eerdere trombo-embolie (arterieel en veneus) en trombolie of veneuze trombose bij familieleden als contra-indicatie te adviseren voor gebruik van tranexaminezuur bij hevig menstrueel bloedverlies in de eerste lijn.

34 Spotting bij OAC*

Bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken en niet roken zijn spotting en doorbraakbloedingen mogelijk het gevolg van de folliculaire activiteit in de stopweek. Door gynaecologen wordt daarom soms het advies gegeven de stopweek van zeven met drie dagen in te korten. Bij een vierdaagse stopweek is er minder folliculaire ontwikkeling, blijven de grootste follikels kleiner, is er een lager FSH en zijn de onttrekkingsbloedingen korter van duur dan bij een zevendaagse stopweek [Christin-Maitre 2011].

35 Acuu hevig bloedverlies*

Er bestaat geen strikte definitie voor acuu hevig bloedverlies. Het varieert van een langdurige hevige menstruatie tot buitengewoon hevig bloedverlies, dat moeilijk te beheersen is met verbandmateriaal, waarvoor de patiënt directe behandeling vraagt om het bloedverlies snel te stoppen [CKS 2012].

36 Bijwerkingen progestageen oraal*

De meestvoorkomende bijwerkingen van orale progestagenen zijn: misselijkheid, hoofdpijn, gevoelige borsten en stemmingswisselingen [KNMP 2013].

37 Effect van medicatie op bloedverlies bij myomen*

Bij vrouwen met myomen verminderen hormonale anticonceptiva het bloedverlies met 25% [Nilsson

1971]. In het verleden veronderstelde 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 hormoonspiraal bij vrouwen met myomen het bloedverlies effectief reduceert [Kaunitz 2007]. Onduidelijk is of het hormoonspiraal het volume van de myomen kan verminderen [Soysal 2005, Inki 2002, Magalhães 2007]. Er zijn aanwijzingen dat het risico op expulsie van het spiraal iets verhoogd is. Onduidelijk is of het spiraal ook effectief is bij vrouwen met een fors vergrote uterus en bij vrouwen met in het cavum uitpuilende submucueuze myomen. Meestal worden vrouwen met dergelijke myomen geëxcludeerd uit het onderzoek. In één onderzoek van matige kwaliteit bij 32 vrouwen met submucueuze myomen die geen uterusextirpatie wilden zag men na 12 maanden een aanzienlijke vermindering van het bloedverlies (gemeten met een menstruatiescorekaart, gemiddeld ruim 94%). Vrouwen werden in dit onderzoek geïncludeerd als zij minimaal 1 submucueus 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 submucueuze myomen die voor meer dan de helft in het cavum uteri uitpuilden (< 3 cm) [Soysal 2005].

In een Cochrane-review (zoekdatum 2012) werd onder andere het effect van progestageen of een hormoonspiraal onderzocht op bloedverlies bij myomen. In 1 Egyptische RCT (n = 58, vrouwen met geobjectiveerd hevige menstrueel bloedverlies) werd het hormoonspiraal vergeleken met de combinatiepil. Het hormoonspiraal verminderde het bloedverlies effectiever, vergeleken met de combinatiepil (gemiddeld verschil in hoeveelheid bloedverlies 78%, 95%-BI 71 tot 84%, gemiddeld verschil in score met de menstruatiescorekaart 35%, 95%-BI 15 tot 54%). De kwaliteit van het bewijs werd als laag beoordeeld op basis van methodologische tekortkomingen (kleine onderzoekspopulatie, grote uitval). Er werd geen RCT gevonden naar het effect van de prikpil op bloedverlies bij myomen [Sangkomkamhang 2013].

In 2 placebocontroleerde RCT's (totaal 24 patiënten met myomen) naar de werking van NSAID's (respectievelijk naproxen en ibuprofen) bij hevige menstrueel bloedverlies bleek dat deze middelen het bloedverlies bij vrouwen met myomen niet verminderden [Ylikorkkala 1986, Mäkääräinen 1986]. Op basis van consensus en praktijkervaring meent de werkgroep dat gebruik van NSAID's toch een van de medicamenteuze therapeutische opties is. Vergelijkend onderzoek naar gebruik van tranexaminezuur bij myomen werd niet gevonden.

Gebruik van orale progestagenen bij hevige menstrueel bloedverlies door myomen is niet goed onderbouwd op grond van vergelijkend onderzoek. Het is gebaseerd op langdurige ervaring vooral in de tweede lijn.

Conclusie: grootschalig onderzoek naar de effectiviteit van medicamenteuze behandeling van hevige menstrueel bloedverlies bij myomen ontbreekt. Voor het maken van een keuze gelden dezelfde overwegingen als bij hevige menstrueel bloedverlies zonder (vermoeden van) een specifieke oorzaak.

38 Beleid bij het koperspiraal*

Een Cochrane-review (zoekdatum 2011) naar het effect van NSAID's op hevige menstrueel bloedverlies en pijn bij vrouwen met een koperspiraal toonde een gunstig effect van NSAID's op vermindering van bloedverlies en pijn vergeleken met placebo [Grimes 2006]. Tranexaminezuur lijkt effectiever te zijn dan NSAID's in het verminderen van het bloedverlies, maar veroorzaakte meer (niet nader genoemde) bijwerkingen (1 placebocontroleerde RCT, 19 patiënten met geobjectiveerd hevige menstrueel bloedverlies).

39 Beleid bij anticonceptiva met alleen progestageen (hormoonspiraal, implantatiestaafje)*

Er is weinig bekend over de effectiviteit van medicamenteuze behandeling van onregelmatig bloedverlies bij continu gebruik van progestagenen (hormoonspiraal of implantatiestaafje). In een Cochrane-review (33 RCT's, 3677 patiënten, zoekdatum 2012) bleek van geen enkele behandeling (zoals oestrogeen, NSAID's of tranexaminezuur) de effectiviteit te zijn aangetoond [Abdel-Aleem 2013].

Conclusie: op basis van ervaring adviseert de werkgroep bij veel hinder van het bloedverlies estradiol 1 mg 1 dd gedurende 1 maand te proberen, met inachtneming van de contra-indicaties voor het gebruik van oestrogenen.

40 Medicamenteuze behandeling van acuut hevige bloedverlies*

RCT's naar het effect van medicamenteuze behandeling op acuut hevige bloedverlies ontbreken [CKS 2012]. In een Cochrane-review (zoekdatum 2012) naar het effect van progestageen met of zonder oestrogeen op onregelmatig bloedverlies door anovulatie werd geen enkele RCT gevonden [Hickey 2012]. In de praktijk wordt oraal progestageen gebruikt om het bloedverlies te stoppen. 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 nog niet gestopt is na vijf tot tien dagen, kan - eventueel in overleg met een gynaecoloog - de behandeling langer worden voortgezet of kan de dosis worden verhoogd.

Op basis van ervaring en consensus adviseert de werkgroep bij acuut hevige bloedverlies orale progestagenen voor te schrijven om het bloedverlies te stoppen. Ook het advies om zonder onttrekkingsbloeding te starten met hormonale medicatie, zoals de combinatiepil, is gebaseerd op praktijkervaring en consensus. Als alternatief om het bloedverlies te verminderen kan eventueel tranexaminezuur voorgeschreven worden.

41 Stoppen met medicatie

Over het al dan niet terugkeren van hevige menstrueel bloedverlies na het staken van de medicatie zijn onvoldoende gegevens bekend. Angenomen wordt dat bij een aantal vrouwen met onregelmatig bloedverlies na overbrugging van een periode van anovulatie weer een normaal patroon optreedt.

42 Diagnostiek en behandeling in de tweede lijn van hevige menstrueel bloedverlies*

Als hevige menstrueel bloedverlies niet reageert op medicamenteuze behandeling wordt verwijzing voor nadere diagnostiek in de vorm van transvaginale (watercontrast)echoscopie (soms hysteroscopie) aanbevolen.

Wanneer geen anatomische afwijkingen worden vastgesteld, zijn er verschillende behandelopties.

Voor de *chirurgische behandeling* van hevige menstrueel bloedverlies bestaan diverse technieken.

Hysterectomie is uiteraard 100% effectief bij het stoppen van het bloedverlies, maar is kostbaar, kent een relatief lange herstelperiode en kan - hoewel zeldzaam - toch ernstige complicaties hebben.

Toenemend worden minder/minimaal invasieve alternatieven toegepast. *Ablatie van het endometrium* is daar een voorbeeld van [Lethaby 2009]. Bij een deel van de patiënten (rond de 25%) is een aanvullende behandeling (herhaling van ablatie of hysterectomie) noodzakelijk. 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 tweedegeneratietechnieken (onder andere cryoablatie, ballontherapie, 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 hevige menstrueel bloedverlies overeenkomen. De bezorgdheid dat deze 'blinde' methoden kunnen leiden tot een darmtrauma door ongemerkte uterusperforaties werd niet bevestigd in de gepubliceerde onderzoeken.

Met het toenemend beschikbaar zijn van *laparoscopische hysterectomieën* in Nederland wordt deze ingreep toch weer wat toenemend uitgevoerd. Curettage heeft geen therapeutisch effect en wordt niet meer aanbevolen.

Bij een *uterus myomatosus* heeft de *hysteroscopische verwijdering van myomen* tot 4 cm doorsnede de voorkeur (transcervicale resectie van een myoom; TCR-M). Dit is alleen mogelijk als de myomen aan de binnenzijde van de uterus zijn gelegen (submucueuze myomen). Een *laparoscopische of laparotomische verwijdering van myomen* wordt toegepast bij grotere of dieper gelegen myomen. Deze behandeling wordt meestal toegepast bij vrouwen met een kinderwens.

Embolisatie van de arteria uterina wordt toegepast bij hevige menstrueel bloedverlies veroorzaakt door myomen. In een Nederlandse RCT werd bij 76,5% van de vrouwen met myomen door embolisatie een hysterectomie voorkomen [Volkers 2007]. De overige 23,5% koos alsnog voor een hysterectomie binnen 2 jaar na de embolisatie. Daarnaast bleek de kwaliteit van leven langdurig gelijk te blijven in beide groepen [Hehenkamp 2008, van der Kooij 2011]. Ook bleek embolisatie kosteneffectief te zijn, voornamelijk vanwege het snellere herstel. Embolisatie heeft niet de voorkeur bij kinderwens, vanwege mogelijk verminderde fertiliteit en in geval van zwangerschap te verwachten obstetrische complicaties (miskraam, placenta praevia/accreta). Nieuwe technieken als MRI-geduide focussed ultrasound (HIFUS), myoomablatie (Vizablate) en laparoscopische ligatie van de arteria uterina zijn nog experimenteel te noemen in verband met het ontbreken van goede evidence. Deze technieken zullen in principe alleen in onderzoeksverband worden toegepast.

Voorafgaand aan een hysterectomie of laparoscopische myoomverwijdering bij een uterus myomatosus worden soms GnRH-analogen voorgeschreven [Sowter 2002]. Zij veroorzaken amenorroe en verkleinen het uterusvolume, maar hebben vaak bijwerkingen (overgangsklachten) door de oestrogeenderving.

Ulipristal is een progestageen met een remmend werking op de progestageenreceptor. Het middel wordt net als GnRH-analogen gebruikt voorafgaand aan een operatie voor hevige menstrueel bloedverlies. Hoewel ulipristal in twee RCT's van goede kwaliteit is onderzocht, is er in Nederland nog nauwelijks ervaring met het gebruik van dit middel. Het doel van een voorbehandeling is meestal het verminderen van het bloedverlies preoperatief, waardoor patiënten in betere conditie zijn bij de operatie. Daarnaast zou een voorbehandeling de uterus moeten doen verkleinen om de hoeveelheid bloedverlies tijdens de operatie te verminderen en een minder invasieve ingreep mogelijk te maken. Hoewel ulipristal de GnRH-analoog lijkt te kunnen evenaren voor het eerste punt, is dat niet het geval voor het tweede: GnRH heeft een duidelijk voordeel in het verkleinen van myomen preoperatief ten opzichte van ulipristal. Ulipristal heeft met de twee genoemde publicaties zijn veiligheid en effect op bloedingen redelijkerwijs bewezen. Het echte voordeel bij operatie dient nog vastgesteld te worden. Tot die tijd is het advies ulipristal alleen in onderzoeksverband te gebruiken.

Als *adenomyose* wordt vastgesteld (meestal met behulp van transvaginale echo of MRI) is naast conservatieve (medicamenteuze) behandeling niet veel meer mogelijk dan een *hysterectomie* [NVOG 2013].

43 Behandeling van intracavitare afwijkingen in de tweede lijn*

Endometriumpolipieën: er zijn geen goede onderzoeken die de effectiviteit van endometriumpoliep-rectomie bij patiënten met hevige menstrueel bloedverlies aantonen. De enige RCT [Lieng 2010] bij 150 vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies en een poliep liet geen verschil in bloedverlies zien bij patiënten na poliepresectie vergeleken met expectatief beleid. Een poliepresectie bleek wel een verbetering van intermenstrueel bloedverlies te geven. Of het verwijderen van een poliep zinvol is bij hevige menstrueel bloedverlies staat ter discussie; hiernaar dient verder wetenschappelijk onderzoek gedaan te worden [NVOG 2013].

Submucuze myomen: hoewel hysteroscopische resectie van submucuze myomen wereldwijd op grote schaal wordt uitgevoerd, is er over dit onderwerp geen evidence uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar. Na submucuze myoomresectie lijkt er een vermindering van de klachten op te treden volgens de beperkte evidence die voorhanden is (geen RCT's). In 2 literatuuronderzoeken werden geen absolute getallen en betrouwbaarheidsintervallen genoemd [Polena 2007, Di Spiezio Sardo 2008, Polena]. In enkele cohortonderzoeken is wel aangetoond dat submucuze myoomresectie effectief is; een re-interventie wordt beschre-

ven bij 14,5% (41/258) van de patiënten [Emanuel 1999]. In een ander cohort wordt gezien dat myomen in 34% van de gevallen na 3 jaar teruggekomen zijn. De cumulatieve kans op terugkeren van hevige menstrueel bloedverlies was 30% na 3 jaar [Vercellini 1999]. Op dit moment is hysteroscopische resectie de eerste keuze van behandeling van submucuze myomen [NVOG 2013].

44 Recidiverend of persistent bloedverlies in de postmenopauze*

Uit een retrospectief onderzoek bij vrouwen met postmenopauzale bloedverlies (n = 394) bleek dat gedurende de follow-upperiode van 10 jaar bij 26% van de vrouwen een recidiefbloeding voorkwam [Gull 2003]. Bij 7 vrouwen (3%) werd een endometriumcarcinoom vastgesteld en bij 1 vrouw (0,4%) een vaginacarcinoom. Er werd geen endometriumcarcinoom gediagnosticeerd bij vrouwen die geen recidiefbloeding hadden. In een ander retrospectief onderzoek bij vrouwen met postmenopauzale 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% recidiefbloedingen [Epstein 2006]. Bij 3 vrouwen werd bij het eerste consult een endometriumcarcinoom vastgesteld en bij 5 vrouwen een cervixcarcinoom. Gedurende de follow-upperiode werd bij geen van de vrouwen een endometrium-

carcinoom gediagnosticeerd en bij 2 vrouwen een cervixcarcinoom (waarvan 1 vrouw een recidiefbloeding had). Bij alle vrouwen met een cervixcarcinoom was de cervixcytologie afwijkend.

In een prospectief cohortonderzoek (n = 607 patiënten met een eerste episode postmenopauzale bloedverlies) hadden 249 patiënten een endometriumdikte van ≤ 4 mm bij transvaginale echoscopie [van Doorn 2008]. Na een mediane follow-up van ruim 3 jaar had 10% (95%-BI 7 tot 14%) een recidief van het bloedverlies. Twee patiënten met een recidief van het bloedverlies hadden een endometriumcarcinoom (8%; 95%-BI 2 tot 25%), 1 patiënt had een maligne melanoom. In hetzelfde cohort (n = 607 patiënten met een eerste episode postmenopauzale bloedverlies) werden 222 patiënten gevolgd een endometriumdikte > 4 mm, met afwezigheid van carcinoom (bij 49 patiënten werd een endometriumpoliep verwijderd) [Timmermans 2008]. Na een mediane follow-upduur van ruim 3 jaar had 21% een recidief van het bloedverlies. Twee patiënten hadden atypische endometrium hyperplasie.

Conclusie: op basis van consensus adviseert de werkgroep vrouwen in de postmenopauze met persistent of binnen een jaar recidiverend bloedverlies te verwijzen voor biopsie van het endometrium.

LITERATUURLIJST

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.
- Abdel-Alem H, d'Arcangues C, Vogelsson KM, Gaffield ML, Gulmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003449.
- ACOG. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol* 2013;122:176-85.
- Anonymus. Tranexamic acid and thrombosis. *Prescrire Int* 2013;22:182-3.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Vol 6. Amsterdam: Elsevier BV, 2006.
- Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt 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.
- Berntorp E, Follrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001;86:714-5.
- Bij de Vaate AJM, Brolmann HAM, Van der Voet LE, Van der Slikke JW, Veersema S, Huirne JAF. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:93-9.
- CBG. Tranexaminezuur. <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl/geraadpleegd-februari-2014>.
- Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1374-84.
- 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.
- Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenschein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17beta-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod* 2011;26:1338-47.
- CKS. Guideline Menorrhagia (2012). <http://cks.nice.org.uk/menorrhagia>. geraadpleegd juni 2013.
- 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.
- Critchley HO, Abberton KM, Taylor NH, Healy DL, Rogers PA. Endometrial sex steroid receptor expression in women with menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:428-34.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
- Di Spiezio Sardo A, Mazzoni I, Bramante S, Bettocchi S, Bifulco G, Guida M, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update* 2008;14:101-19.
- Dijkwel GA, Van Huyseling JCM. Twee postmenopauzale vrouwen met vaginaal bloedverlies door niet-gynaecologische maligniteiten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2649-52.
- Duckitt K, Collins S. Menorrhagia. *Clinical Evidence* 2012;01:805.
- 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.
- Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;93:743-8.
- Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium < 4.4 mm: long-term follow-up results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1368-74.
- Essed GGM, Nieuwenhuijzen Kruseman-Smit NJM. Fysische diagnostiek - het vaginaal touché. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;145:2115-20.
- Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminology and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011a;29:383-90.
- Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011b;16:258-69.
- Gannon MJ, Day P, Hammadih N, Johnson N. A new method for measuring menstrual blood loss and its use in screening women before endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1029-33.
- Gelmon K. One step forward or one step back with tamoxifen? *Lancet* 2000;356:868-9.
- Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:178-83.
- 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 KE. 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 J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med* 2013;368:128-37.
- Hallberg L, Nilsson L. Constancy of individual menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964;43:352-9.
- 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;45:320-51.

- Haynes PJ, Anderson ABM, Turnbull AC. Patterns of menstrual blood loss in menorrhagia. *Res Clin Forums* 1979;1:73-8.
- Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy - results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology* 2008;246:823-32.
- Hein K. The first pelvic examination and common gynecological problems in adolescent girls. *Women Health* 1984;9:47-63.
- Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001895.
- 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.
- 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.
- Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995;85:977-82.
- Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Menorrhagia-a search for epidemiological risk markers. *Maturitas* 1997;28:19-25.
- 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.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-9.
- Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007;75:S130-S133.
- Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.
- KNMP. Informatie Medicamentorum. <http://www.knmp.nl/downloads/producten-diensten/farmacotherapie/informatarium-medicamentorum/im-update-2013>.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:641-4.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou 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.
- Lareb. Triamcinoloninjecties en postmenopauzaal bloedverlies 2013. <http://www.lareb.nl/getdoc/9462d615-ddac-46e8-8e93-d747d04c80e4/Home.aspx>.
- Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001501.
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000400.
- Lieng M, Istre O, Sandvik L, Engh V, Qvigstad E. Clinical effectiveness of transcervical polyp resection in women with endometrial polyps: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:351-7.
- Loffer FD. Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:48-54.
- Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75.
- Magalhães J, Aldrich JM, De Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193-8.
- Mäkäräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effect of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:974-8.
- 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.
- Nielen MMJ, Spronk I, Davids R, Zwaanswijk M, Verheij RA, Korevaar JC. Verantwoording incidentie en prevalentie cijfers van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2012. NIVEL. http://www.nivel.nl/NZR/symptomen-en-aandoeningen_geraadpleegd_april_2014.
- Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:713-20.
- Nivel. Zorgregistraties eerste lijn. <http://www.nivel.nl/NZR/zorgregistraties-eerstelijin>.
- NVOG. Richtlijn Diagnostiek bij abnormaal bloedverlies in de postmenopauze (2003). http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=richtlijn/pagina.php&fselectTC_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75_geraadpleegd_augustus_2013.
- NVOG. Richtlijn Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) (2013). <http://nvog-documenten.nl/uploaded/docs/Richtlijn%20Hevig%20Menstrueel%20Bloedverlies%20ws%202013.pdf>, geraadpleegd augustus 2013.
- 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.
- Oncoline. Endometriumcarcinoom (2011). http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom_geraadpleegd_oktober_2013.
- Oncoline. Mammacarcinoom (2012). http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom_geraadpleegd_oktober_2013.
- Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:497-502.
- Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:503-16.
- Pharos. Focal point Meisjesbesnijdenis. http://www.meisjesbesnijdenis.nl_geraadpleegd_2007.
- Polena V, Mergui JL, Perrot N, Poncelet C, Barranger E, Uzan S. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:232-7.
- 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.
- Rees MC, Anderson AB, Demers LM, Turnbull AC. Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:673-80.
- Richters A. Etnische pluriformiteit en kwaliteit van zorg op twee grootstedelijke poliklinieken gynaecologie/verloskunde. Onderzoeksverslag. 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* 1966a;45:Suppl 7:25-45.
- Rybo G. Plasminogen activators in the endometrium. II. Clinical aspects. Variation in the concentration of plasminogen activators during the menstrual cycle and its relation to menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966b;45:429-50.
- Rybo G, Hallberg L. Influence of heredity and environment on normal menstrual blood loss. A study of twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966c;45:389-410.
- Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
- 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.
- Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:434-42.
- Soguktas S, Cogendez E, Kayatas SE, Asoglu MR, Selcuk S, Ertekin A. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:66-70.
- 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. Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116:91-7.

- Timmermans A, Van Doorn LC, Opmeer BC, Kroeks MVAM, Duk MJ, Bouwmeester AM, et al. Follow-up of women after a first episode of postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 4 millimeters. *Obstet Gynecol* 2008;111:137-43.
- Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.
- 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, Hoebe CJP, Broer J, Coenen AJ. Chlamydia trachomatis-infecties in 4 regio's in Nederland: resultaten van een bevolkingsonderzoek via de GGD en implicaties voor screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2167-74.
- Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJK, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:317-8.
- 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 Doorn HC, Timmermans A, Opmeer BC, Kruitwagen RFMP, Dijkhuizen FPHL, Kooi GS, et al. What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during a first episode of postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:89-93.
- 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.
- Van Eijkeren MA, Christiaens GC, Geuze JJ, Haspels AA, Sixma JJ. Morphology of menstrual hemostasis in essential menorrhagia. *Lab Invest* 1991;64:284-94.
- Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L, Pisacreta A, De Giorno O, Crosignani PG. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 1999;94:341-7.
- Vink CW, Labots-Vogelansang SM, Lagro-Janssen AL. Meer menstruatieklasten bij vrouwen met seksueel misbruik in de anamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 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.
- Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. *Fertil Steril* 2011;95:1769-72.
- Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1986;68:10-2.
- Zakherah MS, Sayed GH, El-Nashar SA, Shaaban MM. Pictorial blood loss assessment chart in the evaluation of heavy menstrual bleeding: diagnostic accuracy compared to alkaline hematin. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71:281-4.