

Richtlijn

Primaire Amenorroe

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN PRIMAIRE AMENORROE

© 2012 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Deze richtlijn is vastgesteld in de 610^e ledenvergadering van de NVOG, d.d. 7 maart 2012 te Utrecht. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, maart 2012

NVOG

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

Tel. 030 - 282 3 812

Email: info@nvog.nl

Website: <http://www.nvog.nl>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep

- Drs. D.H. Bogchelman, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (voorzitter)
- Mw. dr. K.B. Kluivers, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. E.J.P. van Santbrink, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. W. Willemsen, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Mw. dr. P.T.M. Weijnenborg, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Mw. drs. E.M. van Kuyk, klinisch psycholoog, NIP
- Mw. dr. M.L. Haadsma, klinisch geneticus i.o.
- Mw. prof. dr. C.M.A. van Ravenswaaij - Arts, klinisch geneticus
- Dr. A.S.P. van Trotsenburg, kinderendocrinoloog, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten
- Mw. drs. C.F. la Chapelle, adviseur richtlijnontwikkeling Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Met dank aan mw. drs. J.W.M. Plevier en mw. drs. M. Wessels, informatiespecialisten, voor het verrichten van literatuuronderzoek.

Samenvatting van de uitgangsvragen, conclusies en aanbevelingen

Onderstaande is een samenvatting van de conclusies en aanbevelingen uit de richtlijn 'Primaire Amenorroe'. Deze richtlijn is tot stand gekomen conform de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) methodiek. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Lezers worden voor overwegingen inzake en de onderbouwing van deze aanbevelingen naar de volledige richtlijn verwezen.

Vragen en conclusies uit de achtergrondinformatie

- 1.1 *Wat is de gemiddelde leeftijd waarop de menarche plaatsvindt bij Nederlandse meisjes en wat is de (normale) verdeling?*

De gemiddelde leeftijd waarop bij Nederlandse meisjes de menarche optreedt is 13,15 jaar, de menarche leeftijd +2 SD is 16,13 jaar.

(Mul et al., 2001)

- 1.2 *Wat is de definitie van primaire amenorroe?*

In Nederland is sprake van primaire amenorroe als de menarche nog niet heeft plaatsgevonden op de leeftijd van 16 jaar of als de menarche nog niet heeft plaatsgevonden 5 jaar na de thelarche.

(Mul et al., 2001)

- 1.3 *Waarom is het belangrijk om bij primaire amenorroe ook de startleeftijd van de puberteit en het tempo van de puberteitsontwikkeling te betrekken?*

De differentiaal diagnose van primaire amenorroe met een uitblijvende of disharmonische

puberteitsontwikkeling is anders dan die van primaire amenorroe met een normale puberteitsontwikkeling.

(Dattani, 2009; Rosenfield et al., 2009)

1.4 Hoe kunnen de oorzaken van primaire amenorroe het beste worden ingedeeld?

De oorzaken van primaire amenorroe kunnen worden ingedeeld in vier compartimenten.

- I Anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren (uterus, bovenste 1/3 deel van de vagina), de vagina en/of het hymen.
- II Aandoeningen van de ovaria c.q. gonaden
- III Aandoeningen van de hypofyse (voorkwab) .
- IV Aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus en hoger centraal zenuwstelsel

Mening van de werkgroep en gehanteerd in leerboeken. (Fritz & Speroff L., 2011; Heineman et al., 2007)

1.5 Wat zijn oorzaken van primaire amenorroe en welke oorzaken komen het meest voor?

Dit wordt weergegeven in tabel 1.5

Vragen en aanbevelingen voor de diagnostiek

2.1.1 Wat zijn aandachtspunten in de anamnese?

Laat de volgende aspecten aan bod komen in de anamnese:

algemeen: leeftijd
geboortegewicht, zwangerschapsduur en -complicaties

	<p>lengtegroei- en gewichtscurves consultatiebureau en GGD</p> <p>timing ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken</p> <p>algemene tractus anamnese (chronische ziekte)</p> <p>huidig lichaamsgewicht</p> <p>gewicht veranderingen: over- en ondergewicht</p> <p>medicatie: (hormonen, antidepressiva, dopamine-antagonisten, opiaten)</p>
compartiment 1	<p>cyclische buikpijnlachten (outflow-tract problemen)</p> <p>toenemende mictieproblemen (idem)</p>
compartiment 2	<p>neonatale anamnese: lymfoedeem (turnersyndroom)</p> <p>recidiverende of chronische otitiden (turnersyndroom)</p> <p>cardiale of renale problematiek (turnersyndroom)</p> <p>ondergane operatieve ingrepen (operatie kleine bekken)</p> <p>chemotherapie / radiotherapie kleine bekken</p>
compartiment 3	<p>visusdaling, hemi-anopsie (ruimte-innemend proces hypothalamus/hypofyseregio, prolactinoom)</p> <p>galactorroe (prolactinoom, schildklier)</p>
compartiment 4a	<p>reukvermogen (kallmannsyndroom)</p> <p>hoofdpijn, epilepsie, braken, (ruimte-innemende proces /hypofyseregio, prolactinoom)</p>
compartiment 4b	<p>neurologische ontwikkeling</p> <p>schoolprestaties en langzame IQ daling</p> <p>stress, excessieve sportbeoefening</p> <p>seksueel contact / kans op zwangerschap (anticonceptie?)</p> <p>hirsutisme, stemverlaging, acne, virilisatie (PCOS, hyperandrogenisme, tumoren)</p>
familieanamnese	<p>familie: aangeboren afwijkingen en mentale retardatie</p> <p>reukstoornissen en schisis, (erfelijke) chronische aandoeningen</p> <p>consanguïniteit.</p> <p>moeder en zussen: puberteitsontwikkeling en leeftijd menarche, cyclusstoornissen en leeftijd menopauze, fertiliteitsproblemen en herhaalde miskramen</p>

vader: puberteitsontwikkeling

2.1.2 *Wat zijn aandachtspunten bij het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek?*

Let bij het algemeen lichamelijk onderzoek op:

- lengte, gewicht (BMI), RR en hartfrequentie
- habitus, dysmorfe kenmerken
- ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken (volgens Tanner stadia)
- beharingspatroon (volgens Tanner stadia)
- acne vulgaris, hirsutisme (Ferriman Gallwey score) en tekenen van virilisatie
- acanthosis nigricans
- palpatie schildklier
- buikonderzoek (adipositas, littekens o.a. van liesbreuken, striae, tumor)
- abdominale echografie (additioneel bij het lichamelijk onderzoek)

2.2 *Welk aanvullend onderzoek dient in welke volgorde te worden verricht?*

Let bij het specifieke gynaecologisch onderzoek op:

- een voor de patiënte veilige onderzoekssetting
- aspect genitalia externa: (pre)puberaal, mate van oestrogenisatie
- clitoromegalie
- beharingspatroon (cave scheren)
- doorgankelijkheid hymen
- indien mogelijk en na duidelijke uitleg en overleg met patiënte vaginale inspectie en/of toucher (kan ook met wattenstok of sonde)
- vaginale echoscopie (niet bij virgo's, dan eventueel transperineale of transrectale echo)

Sluit zwangerschap uit.

Voer bij een patiënte met primaire amenorroe en normale puberteitsontwikkeling als eerste stap een progesteronbelastingstest uit.

Voer bij een patiënte met primaire amenorroe en afwijkende puberteitsontwikkeling als eerste stap hormonaal onderzoek uit.

Initieel laboratorium onderzoek bij primaire amenorroe en een normale ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken omvat de volgende bepalingen: TSH, LH, FSH, E2, T, AD, 17-OH-Prog. Wanneer er een afwijkende ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken is kan initieel alleen FSH, LH en E2 worden bepaald.

Het aanvullende laboratoriumonderzoek is afhankelijk van de differentiaal diagnose.

2.3 *Wat is de plaats van echografisch onderzoek, MRI en CT?*

Echoscopie is de eerste keuze modaliteit om onderzoek te verrichten van de genitalia interna bij een patiënte met een primaire amenorroe.

Let bij beeldvorming van de uterus naast de vorm ook op de relatieve grootte van het corpus uteri ten opzichte van de cervix en op de aanwezigheid en dikte van het endometrium.

Let bij beeldvorming van de ovaria op de lokalisatie, de grootte en de aanwezigheid van (fysiologische) cystevorming.

Bij twijfel of onduidelijkheid bij echoscopie wordt een MRI geadviseerd. Vermijd CT zoveel mogelijk.

2.4.1 *Wanneer is er een indicatie voor karyotypering en wat zijn de mogelijke uitkomsten?*

Zet karyotypering vroeg in het diagnostisch traject in bij (een verdenking op) niet of

verminderd functionerende gonaden c.q. ovaria en/of een anatomisch afwijkende of afwezige uterus.

2.4.2 *Wat is de rol van de klinisch geneticus?*

Bij turnersyndroom is nader onderzoek naar mozaïek aanwezigheid van Y-materiaal geïndiceerd voor het bepalen van het risico op kiemceltumoren.

Verwijs een meisje met primaire amenorroe naar de klinisch geneticus als:

1. het karyotype afwijkend is (anders dan 46,XX)
2. DNA-diagnostiek is aangewezen
3. er verdenking is op een syndromale afwijking
4. er geen oorzaak is gevonden

2.5 *Wanneer is er een indicatie voor een diagnostische laparoscopie?*

Als er een diagnostische laparoscopie verricht gaat worden, stel dan vooraf vast of er een indicatie is om deze procedure te combineren met een therapeutische en/of profylactische ingreep.

Zorg bij een (diagnostische) laparoscopie voor adequate videoregistratie en nauwkeurige verslaglegging.

Vragen en aanbevelingen voor de behandeling

3.1.1 *Welke aspecten moeten aan bod komen bij de voorlichting over het al dan niet creëren van een neovagina?*

Bespreek bij agenesie van de vagina de medische, psychosociale en seksuele aspecten van het al dan niet creëren van een neovagina.

3.1.2 Als de indicatie gesteld is, welke methoden kunnen dan worden toegepast?

De methode van Frank of de “natuurlijke” methode verdient de voorkeur voor het creëren van een neovagina.

Indien de methode van Frank onvoldoende effectief blijkt en een operatie wordt overwogen, moet de patiënte worden verwezen naar een centrum met expertise en voldoende volume.

3.2 Wanneer is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?

Na het stellen van de volgende diagnoses wordt, vanwege het risico op maligniteit, overgegaan tot gonadectomie:

- Primaire amenorroe met aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal (PAOS en mozaïekvormen van turnersyndroom)

In het geval van de diagnose CAOS kan men overgaan tot gonadectomie of dit uitstellen tot de jong-volwassen leeftijd.

3.3 Wanneer is hormoonbehandeling geïndiceerd?

Geef meisjes met een primaire amenorroe op basis van een niet voorbijgaande hypo-oestrogene status oestrogenensuppletie teneinde de puberteit te induceren.

Geef in het geval van volledige puberteitsinductie naast oestrogenen geen progestagenen in de eerste 12 tot 24 maanden van de behandeling met het oog op een normale (vorm)ontwikkeling van de mammae, tenzij er eerder spontaan vaginaal bloedverlies optreedt.

In het geval van oestrogenensuppletie bij een (vrijwel) volledige puberteitsontwikkeling kunnen direct cyclisch progestagenen worden toegevoegd.

Begin bij inductie met een zeer lage dosering oestrogenen (minder dan 5 microgram EE per dag). Het tempo van ophogen tot de volledige suppletiedosis dient geïndividualiseerd te worden over een periode van 2 tot 3 jaar.

Overweeg bij een te verwachten kleine lichaamslengte in het geval van turnersyndroom, tevens behandeling met groeihormoon (zie NVK Richtlijn Turnersyndroom).

Houd bij een chronisch hypo-oestrogene status rekening met een verhoogd risico op osteoporose en cardiovasculaire complicaties.

Dien bij aanwezigheid van endometrium en continue oestrogenenexpositie cyclisch progestagenen toe om het risico op endometrium carcinoom niet te laten toenemen. De eerste 12 tot 24 maanden kan hiervan worden afgezien.

4.1 Welke aspecten zijn van belang in de counseling van een patiënte en haar ouders en op welke manier wordt psychologische ondersteuning bij voorkeur aangeboden?

Indien de diagnose consequenties heeft voor het huidig dan wel toekomstig functioneren van de patiënte (bijvoorbeeld in de zin van identiteit, seksualiteit en fertiliteit), dient overleg met en zo nodig verwijzing naar een gespecialiseerd team plaats te vinden.

Het gespecialiseerde team bestaat bij voorkeur uit een gynaecoloog (-seksuoloog), een (kinder-) endocrinoloog, een psycholoog, een klinisch geneticus, (kinder -/ plastisch) chirurg en een (kinder-) uroloog. Het team dient periodiek gezamenlijk overleg te hebben.

Zowel de medisch-technische aspecten als de (psychosociale) gevolgen van de diagnose worden door de gynaecoloog op een begrijpelijke en op het kennisniveau van de patiënte afgestemde manier gecommuniceerd. Hierbij is aandacht voor het leven van alledag, relatievorming, het seksueel functioneren en wat de patiënt met wie en wanneer communiceert over de aandoening.

Herhaalde aandacht voor de medische aspecten en (psychosociale-)gevolgen is van belang omdat niet alle vrouwen in staat zijn om in één keer alle informatie te bevatten.

Als een patiënte ouder is dan 16 jaar wordt aanbevolen de ouders/ verzorgers en eventuele partner te betrekken bij het informeren over de (gevolgen van de) diagnose en (de keuze voor) een eventuele behandeling. Hierbij geldt uiteraard dat patiënte hiermee akkoord moet gaan.

De gynaecoloog wijst op het belang van lotgenotencontact en wijst hierin zo nodig de weg. De informatie wordt bij voorkeur ook schriftelijk aangeboden en/of via multimedia.

Indien de diagnose consequenties heeft voor het huidig dan wel toekomstig functioneren van de patiënte (bijvoorbeeld in de zin van identiteit, seksualiteit en fertiliteit), dan gelden de volgende adviezen:

- Adolescenten, zeker onder de leeftijd van 16 jaar, wordt een kennismakingsgesprek bij de psycholoog geadviseerd. Dit verlaagt de drempel om (later) hulp te vragen door het meisje en/of de ouders. Tevens is een taxatie van eventueel te verwachten psychologische problemen, ook op systeemniveau, zinvol gezien het vervolgtraject.
- Volwassen vrouwen worden geattendeerd op de mogelijkheid van psychologische begeleiding.

Indien psychologische begeleiding geïndiceerd is wordt verwezen naar een psycholoog met kennis van de aandoening of wordt deze door een gespecialiseerde psycholoog of gynaecoloog geïnformeerd over de aandoening en de gevolgen daarvan.

INHOUDSOPGAVE

INLEIDING	17
<i>Plaatsbepaling en beoogde gebruikers van de richtlijn</i>	17
<i>Afbakening en uitgangsvragen</i>	17
<i>Samenstelling werkgroep</i>	18
<i>Belangenverstrengeling</i>	19
<i>Werkwijze werkgroep</i>	19
<i>Patiëntenparticipatie</i>	19
<i>Methode richtlijnontwikkeling</i>	20
<i>Strategie voor zoeken naar literatuur</i>	20
<i>Beoordeling van de kwaliteit van studies</i>	20
<i>Implementatie</i>	23
<i>Juridische betekenis van richtlijnen</i>	23
<i>Herziening</i>	23
<i>Literatuur</i>	24
HOOFDSTUK 1 Achtergrondinformatie	25
<i>Uitgangsvragen</i>	25
<i>Inleiding</i>	25
1.1 <i>Wat is de gemiddelde leeftijd waarop bij Nederlandse meisjes de menarche plaatsvindt en wat is de (normale) verdeling?</i>	25
<i>Onderbouwing</i>	26
<i>Conclusie</i>	26
1.2 <i>Wat is de definitie van primaire amenorroe?</i>	26
<i>Onderbouwing</i>	26
<i>Conclusie</i>	27
1.3 <i>Waarom is het belangrijk om bij primaire amenorroe ook de startleeftijd van de puberteit en het tempo van de puberteitsontwikkeling te betrekken?</i>	27
<i>Onderbouwing</i>	27
<i>Conclusie</i>	28
1.4 <i>Hoe kunnen de oorzaken van primaire amenorroe het beste worden ingedeeld?</i>	28
<i>Onderbouwing</i>	28
<i>Conclusie</i>	29
1.5 <i>Wat zijn oorzaken van primaire amenorroe en welke oorzaken komen het meest voor?</i>	30
<i>Onderbouwing</i>	30
<i>Literatuur</i>	33
HOOFDSTUK 2 Diagnostiek van primaire amenorroe	34
<i>Uitgangsvragen</i>	34

Inleiding.....	34
Zoekstrategie.....	34
Onderbouwing.....	35
2.1 De anamnese.....	40
2.1.1 Wat zijn aandachtspunten in de anamnese?.....	40
Onderbouwing en overwegingen.....	40
Aanbevelingen.....	41
2.1 Het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek.....	43
2.1.2. Wat zijn aandachtspunten bij het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek? ..	43
Onderbouwing en overwegingen.....	43
Aanbevelingen.....	45
2.2 Aanvullend onderzoek: hormonaal laboratorium onderzoek en de progesteronbelastingstest.....	46
Inleiding.....	46
2.2 Welk aanvullend onderzoek dient in welke volgorde te worden verricht?	48
Onderbouwing.....	48
De progesteronbelastingstest (PBT).....	48
Oestrogeen/progestageenbelastingstest.....	49
Laboratorium onderzoek.....	49
Overwegingen	50
Aanbevelingen.....	50
2.3 Beeldvormende technieken in de diagnostiek van primaire amenorroe.....	51
Inleiding.....	51
2.3 Wat is de plaats van echografisch onderzoek, MRI en CT?.....	51
Onderbouwing.....	51
Echoscopie.....	52
Uterus.....	52
Vagina.....	52
Ovaria.....	52
Nieren en blaas	52
MRI.....	53
Conclusies.....	53
Overwegingen	53
Aanbevelingen.....	54
2.4 Karyotypering en de rol van de klinisch geneticus.....	54
2.4.1 Wanneer is er een indicatie voor karyotypering en wat zijn de mogelijke uitkomsten?.....	55
Onderbouwing en overwegingen.....	55
Aanbevelingen.....	56
2.4.2 Wat is de rol van de klinisch geneticus?	56
Onderbouwing en overwegingen.....	56
Aanbevelingen.....	57

2.5 Diagnostische laparoscopie	58
2.5 Wanneer is er een indicatie voor een diagnostische laparoscopie?.....	58
Onderbouwing en overwegingen.....	58
Conclusies.....	59
Aanbevelingen.....	59
Literatuur.....	60
HOOFDSTUK 3 Behandelingen bij verschillende diagnoses als oorzaak van primaire amenorroe	61
.....	61
Uitgangsvragen.....	61
Inleiding.....	61
3.1 Neovagina	61
3.1.1 Welke aspecten moeten aan bod komen bij de voorlichting over het al dan niet creëren van een neovagina?.....	61
Inleiding.....	62
Onderbouwing en overwegingen.....	62
Aanbeveling.....	63
3.1.2 Als de indicatie gesteld is, welke methoden kunnen dan worden toegepast?.....	63
Inleiding.....	63
Korte beschrijving van de operatieve technieken.....	63
Samenvatting van de literatuur.....	64
Technieken.....	65
Methode Frank.....	65
Methode van Vecchiotti.....	66
Transplantatie methoden: McIndoe en Davydov.....	67
Conclusies.....	68
Overwegingen.....	68
Aanbevelingen.....	69
3.2 Gonadectomie	70
3.2 Wanneer is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?.....	70
Samenvatting van de literatuur.....	70
Conclusies.....	71
Overwegingen.....	72
Aanbevelingen.....	72
3.3 Hormoonbehandeling	73
3.3 Wanneer is hormoonbehandeling geïndiceerd?.....	73
Onderbouwing.....	73
Puberteitsinductie.....	73
Osteoporose.....	74
Cardiovasculair risico.....	74
Beperkt libido/welbevinden.....	74
Risico op endometriumcarcinoom.....	74

<i>Conclusies</i>	75
<i>Overwegingen</i>	76
<i>Aanbevelingen</i>	76
<i>Literatuur</i>	77
HOOFDSTUK 4 Counseling en begeleiding van patiënten met primaire amenorroe	81
<i>Uitgangsvraag</i>	81
4.1 <i>Welke aspecten zijn van belang in de counseling van een patiënte en haar ouders en op welke manier wordt psychologische ondersteuning bij voorkeur aangeboden?</i>	81
<i>Inleiding</i>	81
<i>Onderbouwing</i>	81
<i>Samenvatting van de literatuur</i>	82
<i>Conclusie</i>	83
<i>Conclusie</i>	85
<i>Overwegingen</i>	85
<i>Expert opinion ten aanzien van organisatie van zorg</i>	87
<i>Aanbevelingen</i>	89
<i>Literatuur</i>	90
BIJLAGE 1 Searchverantwoording	91
BIJLAGE 2 Evidence tabel neovagina	94
BIJLAGE 3 Tannerstadia	104
BIJLAGE 4 Ferriman-Gallway score	105
BIJLAGE 5 Overzicht belangen verklaringen	106
BIJLAGE 6 Verklarende woordenlijst	107
BIJLAGE 7 Aandachtspunten uit het focusgroepgesprek	108

INLEIDING

Uitblijvende menarche of primaire amenorroe brengt voor het adolescente meisje grote onzekerheid met zich mee: ieder meisje (en haar ouders/verzorgers) dat dit overkomt, denkt aan onvruchtbaarheid en eventuele seksuele consequenties. Ook teleurstellingen en opmerkingen ten aanzien van haar habitus kunnen het zelfvertrouwen negatief beïnvloeden. Een eerste contact met een specialist vraagt dan ook om veel tact, subtiliteit en een anticiperende instelling. Daarnaast is vlotte, adequate diagnostiek noodzakelijk. Omdat hiervoor in Nederland nog geen richtlijn beschikbaar was, heeft de NVOG het initiatief genomen een, waar mogelijk evidence-based, richtlijn op te stellen, met daarin een flowchart voor het diagnostisch proces en adviezen voor de behandeling en counseling van primaire amenorroe.

Plaatsbepaling en beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is multidisciplinair opgesteld maar primair bedoeld voor gynaecologen (i.o.), in het bijzonder voor hen die de kinder- en adolescentengynaecologie als aandachtsgebied hebben. De richtlijn is ook geschikt voor kinderartsen en sluit aan bij de NHG-standaard Amenorroe (Leusink et al., 2007) van de huisartsen en bij de Multidisciplinaire richtlijn Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development (DSD) (van Ravenswaaij-Arts et al., 2011). Daarnaast kan de richtlijn worden gebruikt door andere betrokken zorgverleners, patiënten en patiëntenverenigingen. Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is gebleken dat er behoefte is aan een multidisciplinaire richtlijn over afwijkende puberteitsontwikkeling. Initiatief voor het ontwikkelen daarvan zou door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde genomen kunnen worden.

Afbakening en uitgangsvragen

De richtlijn beperkt zich tot de diagnostiek en behandeling van primaire amenorroe, een probleem van adolescente meisjes vanaf de leeftijd van 16 jaar.

In hoofdstuk 1 worden uitgangsvragen behandeld over de definitie en epidemiologie van primaire amenorroe en de samenhang met vertraagde puberteitsontwikkeling. Er wordt

een classificatie aangeboden voor het structureren van oorzaken die ten grondslag kunnen liggen aan primaire amenorroe en er wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende oorzaken. Hoofdstuk 2 behandelt de diagnostiek. De eerste uitgangsvraag betreft de belangrijkste aandachtspunten in de anamnese en bij het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek. De tweede uitgangsvraag betreft de inhoud van het aanvullend onderzoek, zoals het laboratoriumonderzoek en de progesteronbelastingstest. Onder uitgangsvraag 2.3 wordt besproken wat de plaats is van beeldvormend onderzoek (echo, MRI en CT). Uitgangsvraag 2.4 behandelt de indicatie voor karyotypering en de rol van de klinisch geneticus. Tot slot betreft de vijfde uitgangsvraag de indicatie voor laparoscopie. Hoofdstuk 3 betreft de therapie bij primaire amenorroe en behandelt de onderwerpen “hormonale behandeling” (uitgangsvraag 3.1), “de neovagina” (uitgangsvraag 3.2) en “gonadectomie” (uitgangsvraag 3.3). In hoofdstuk 4 wordt besproken welke aspecten van belang zijn in de counseling van een patiënte en haar ouders/verzorgers en op welke manier psychologische ondersteuning bij voorkeur wordt aangeboden.

Meisjes met een primaire amenorroe bij wie de secundaire geslachtskenmerken niet ontwikkeld zijn en bij wie er sprake is van bijkomende (endocrinologische) problemen, zijn vaak al op jongere leeftijd gezien door de kinderendocrinoloog, en in samenspraak met een kindergynaecoloog indien dit noodzakelijk wordt geacht.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2010 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld. De werkgroep bestaat uit vertegenwoordigers van specialismen die bij de diagnostiek en behandeling van meisjes met primaire amenorroe betrokken zijn: kindergynaecologie en endocrinologische gynaecologie, kindergeneeskunde en kinderendocrinologie, klinische genetika en psychologie. Alle werkgroepleden zijn door hun wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

Belangenverstrengeling

Door alle werkgroepleden is een belangenverklaring ingevuld, een overzicht hiervan vindt u in bijlage 5.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte twee jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Als start heeft een deel van de werkgroepleden in een focusgroepgesprek de knelpunten vastgesteld. De werkgroep heeft de knelpunten vertaald in uitgangsvragen en deze uitgangsvragen werden verdeeld over de werkgroepleden. Vervolgens stelden zij zoekvragen op en werd, in samenwerking met literatuurspecialisten, systematisch naar relevante literatuur gezocht.

Werkgroepleden hebben van elkaar de teksten op kwaliteit en inhoud beoordeeld. De door de werkgroep vastgestelde teksten vormen de hier voorliggende richtlijn.

Patiëntenparticipatie

Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening geconfronteerd te worden. Door hun inbreng kan beter rekening gehouden worden met de betekenis en impact van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor de patiënt. Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten biedt tevens de gelegenheid om knel- en verbeterpunten te inventariseren. Wat zou er volgens patiënten beter kunnen? Een patiënt doorloopt het gehele zorgtraject, een behandelaar ziet vaak alleen dat deel van het traject waarin hij zich heeft gespecialiseerd. De NVOG heeft daarom op 25 januari 2010 een focusgroepgesprek georganiseerd, waarin met vertegenwoordigers van patiëntengroepen is gesproken. Stichting Mayer-Rokitanski-Küster, Turner Contact Nederland en AIS Nederland (de belangenvereniging voor vrouwen met het androgeen ongevoeligheds syndroom, xy gonadale dysgenese, leydigcelhypoplasie, echt hermafroditisme en enzymstoornissen in de steroïdsynthese) zijn bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken. Zij hebben deelneemsters geworven voor het

focusgroepgesprek en zijn in de commentaarfase gevraagd worden de conceprichtlijn te becommentariëren.

Methode richtlijnontwikkeling

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen in de databases van National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), NICE (<http://www.nice.org.uk/>), SIGN (<http://www.sign.ac.uk/>) en CBO (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>). Daarnaast werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library. Verder is er specifiek gezocht naar epidemiologische studies die de verdeling van oorzaken voor primaire amenorroe beschrijven. Er is contact opgenomen met de onderzoeksgroep van de Nederlandse Groeistudies voor de meest recente gegevens over het gemiddelde en de spreiding van de menarcheleeftijd. Er is afzonderlijke literatuur gezocht voor de onderwerpen beeldvorming bij primaire amenorroe, psychologische ondersteuning en counseling bij primaire amenorroe en methoden voor het creëren van een neovagina. Hiervoor zijn de elektronische databases Pubmed (1947-2011) en Medline (OVID) (1950-2011) gebruikt. Vervolgens zijn de referenties van de gevonden artikelen beoordeeld. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De zoekacties werden beperkt tot literatuur in het Engels en Nederlands. De specifieke zoekacties met gebruikte zoektermen staan in bijlage 1.

Beoordeling van de kwaliteit van studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen hebben de werkgroepleden vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

De beoordeling van de verschillende artikelen staat in de verschillende teksten onder het kopje 'Onderbouwing'. Wanneer er geen kwalitatief goede gecontroleerde onderzoeken werden gevonden over een onderwerp, zijn de studies alleen samengevat in de tekst en

niet in evidence tabellen. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een 'conclusie'. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs (zie tabel 2).

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 <i>(Het is aangetoond dat...)</i>
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B <i>(Het is aannemelijk dat...)</i>
3	1 onderzoek van niveau B of C <i>(Er zijn aanwijzingen dat...)</i>
4	Mening van deskundigen <i>(De werkgroep is van mening dat...)</i>

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De 'aanbevelingen' geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn in zijn algemeenheid en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder gynaecologen, kinderartsen en AIOS in deze specialismen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en in het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de NVOG.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen in het streven kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen, aan de aanbevelingen voldoen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit te beargumenteren en te documenteren en daar waar relevant dit in overleg met de patiënt, te doen.

Herziening

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Uiterlijk in 2017 bepaalt het bestuur van de NVOG in samenspraak met de werkgroep kinder- en adolescentengynaecologie of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Literatuur

Leusink, G. L., Oltheten, J. M. T., Brugemann, L. E. M., Belgraver, A., Geertman, J. M. A., & Van Balen, J. A. M. (2007). NHG-Standaard Amenorroe. *Huisarts & Wetenschap*, 50, 159-167.

van Ravenswaaij-Arts, C. M. A., Otten, B., Wolffenbuttel, K., Sikkema-Raddatz, B., van Bever, Y., Smeets, D. et al. (2011). *Multidisciplinaire richtlijn, Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development*.

Uitgangsvragen

- 1.6 *Wat is de gemiddelde leeftijd waarop de menarche plaatsvindt bij Nederlandse meisjes en wat is de (normale) verdeling?*
- 1.7 *Wat is de definitie van primaire amenorroe?*
- 1.8 *Waarom is het belangrijk om bij primaire amenorroe ook de startleeftijd van de puberteit en het tempo van de puberteitsontwikkeling te betrekken?*
- 1.9 *Hoe kunnen de oorzaken van primaire amenorroe het beste worden ingedeeld?*
- 1.10 *Wat zijn oorzaken van primaire amenorroe en welke oorzaken komen het meest voor?*

Inleiding

Het is essentieel om te beschikken over epidemiologische gegevens over en kennis van de (patho-)fysiologie van de puberteit en menarche. Hiermee kan een onderbouwd antwoord gegeven worden op de vraag vanaf welke leeftijd bij een uitblijvende menarche onderzoek is geïndiceerd en op de vraag welke diagnostische testen in welke volgorde verricht dienen te worden. Op iedere uitgangsvraag volgt een conclusie, er worden geen aanbevelingen gedaan.

- 1.1 *Wat is de gemiddelde leeftijd waarop bij Nederlandse meisjes de menarche plaatsvindt en wat is de (normale) verdeling?*

Onderbouwing

Sinds 1955 zijn in Nederland 5 grote groeistudies bij kinderen uitgevoerd (1952-1956, 1964-1966, 1978-1980, 1996-1997 en 2008-2010). In de voorlaatste studie, waarin ook de puberteitsontwikkeling is geanalyseerd, bleek de mediane leeftijd waarop bij Nederlandse meisjes de menarche plaatsvindt 13,15 jaar te zijn. (Mul et al., 2001) De kans om op een bepaalde leeftijd (tussen de leeftijden van 11 tot 15 jaar) de menarche te krijgen bleek samen te hangen met de lengte en het gewicht: zware en lange meisjes hebben een grotere kans op een wat vroegere menarche dan lichte en kleine meisjes. Vijfennegentig procent van de onderzochte meisjes had de menarche tussen de 10,63 en 16,13 jaar. De uit de bovengenoemde data berekende menarcheleefijd plus twee standaarddeviaties is 16,13 jaar.

De bovengenoemde mediane menarcheleefijd ligt dus in dezelfde range als die van Engelse en Zwitserse meisjes (resp. 13,5 en 13,4 jaar) (Dattani, 2009) en de menarcheleefijd in de Verenigde Staten (12,6 jaar). (Rosenfield, Lipton, & Drum, 2009)

Conclusie

De gemiddelde leeftijd waarop bij Nederlandse meisjes de menarche optreedt is 13,15 jaar, de menarche leeftijd +2 SD is 16,13 jaar.

(Mul et al., 2001)

1.2 Wat is de definitie van primaire amenorroe?

Onderbouwing

Primaire amenorroe is het uitblijven van de eerste, spontane vaginale bloeding na de leeftijd waarop normaal gesproken bij de meeste gezonde meisjes de menarche al heeft plaatsgevonden. De American Society of Reproductive Medicine (ASRM) houdt bij een normale ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken de leeftijd van 15 jaar aan

(twee standaarddeviaties boven de gemiddelde menarche leeftijd van 12,6 jaar) (Herman-Giddens et al., 1997). Als de eerste borstontwikkeling optreedt vóór de leeftijd van 10 jaar, definieert de ASRM primaire amenorroe als het uitblijven van de menarche meer dan 5 jaar na het begin van de eerste borstontwikkeling. Echter de bepaling van de thelarche in retrospect is vaak lastig en daardoor een onbetrouwbare maat. Op basis van de gegevens van Mul et al. lijkt in Nederland de leeftijd van 16 jaar een adequate “leeftijdsgrens” te zijn voor de definitie van primaire amenorroe (2 standaarddeviaties boven de gemiddelde menarcheleeftijd). Als de eerste borstontwikkeling optreedt vóór de leeftijd van 10 jaar wordt, analoog aan de ASRM richtlijn, primaire amenorroe gedefinieerd als het uitblijven van de menarche meer dan 5 jaar na het begin van de eerste borstontwikkeling.

Conclusie

In Nederland is sprake van primaire amenorroe als de menarche nog niet heeft plaatsgevonden op de leeftijd van 16 jaar of als de menarche nog niet heeft plaatsgevonden 5 jaar na de thelarche.

(Mul et al., 2001)

1.3 *Waarom is het belangrijk om bij primaire amenorroe ook de startleeftijd van de puberteit en het tempo van de puberteitsontwikkeling te betrekken?*

Onderbouwing

De menarche is de meest herkenbare mijlpaal van de vrouwelijke puberteit. In de normale puberteitsontwikkeling is het echter een relatief laat fenomeen, dat gemiddeld 2,5 jaar na het ontstaan van de eerste borstontwikkeling plaatsvindt. (Dattani, 2009; Mul et al., 2001; Rosenfield et al., 2009) Een aantal diagnoses dat ten grondslag ligt aan primaire amenorroe kan gepaard gaan met uitblijvende puberteitsontwikkeling, een late puberteitsstart en trage puberteitsontwikkeling of disharmonische puberteitsontwikkeling

(alleen borstontwikkeling en geen schaam- of okselbehaarung of andersom). Bij andere diagnoses is er vrijwel altijd een volledig normale puberteitsontwikkeling. Informatie over de startleeftijd, het verloop en de volledigheid van de puberteitsontwikkeling is daarom belangrijk voor het differentiaal diagnostisch denken en het klinisch redeneren.

Jaren vóór de leeftijd waarop van primaire amenorroe wordt gesproken kan het uitblijven van puberteitsontwikkeling reden zijn voor verwijzing. In Nederland wordt hiervoor de grens van 13 jaar aangehouden. De diagnostiek bij deze specifieke groep meisjes wordt niet apart in deze richtlijn behandeld.

Het is van belang dat er vroegtijdig in het diagnostisch traject nauwe samenwerking is tussen gynaecoloog en (kinder-)endocrinoloog of andersom.

Conclusie

De differentiaal diagnose van primaire amenorroe met een uitblijvende of disharmonische puberteitsontwikkeling is anders dan die van primaire amenorroe met een normale puberteitsontwikkeling.

(Dattani, 2009; Rosenfield et al., 2009)

1.4 Hoe kunnen de oorzaken van primaire amenorroe het beste worden ingedeeld?

Onderbouwing

Primaire amenorroe kan het gevolg zijn van anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren (uterus, bovenste 1/3 deel van de vagina), de vagina of het hymen, aandoeningen van de ovaria, aandoeningen van de hypothalamus of hypofyse, aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus/hypofyse/ovaria-as en van een “extreme” fysiologie (familiaal late puberteit). In de meeste endocrinologische leerboeken wordt onderscheid gemaakt tussen primaire amenorroe op basis van anatomische afwijkingen en primaire

amenorroe op basis van endocrinologische aandoeningen (inclusief aandoeningen die interfereren met het functioneren van de hypothalamus/hypofyse/ovaria-as).

De World Health Organization (WHO) heeft de oorzaken van amenorroe ingedeeld in 3 categorieën (WHO klasse I: hypogonadotroop hypogonadisme - laag FSH en E2, WHO klasse II: normogonadotroop normogonadisme - normaal FSH en E2, en WHO klasse III: hypergonadotroop hypogonadisme - hoog FSH en laag E2) (Rowe, Comhaire, Hargreave, & Mellows, 1993). Omdat in deze indeling de anatomische afwijkingen naar de achtergrond zijn verdwenen, gaat de voorkeur van de werkgroep ernaar uit de oorzaken van primaire amenorroe in te delen in vier compartimenten. (Fritz & Speroff L., 2011; Heineman, Evers, Massuger, & Steegers, 2007)

Compartiment:

- I Anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren (uterus, bovenste 1/3 deel van de vagina), de vagina en/of het hymen
- II Aandoeningen van de ovaria c.q. gonaden
- III Aandoeningen van de hypofyse (voorkwab)
- IV Aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus en hoger centraal zenuwstelsel

Deze indeling wordt ook gehanteerd in leerboeken (Fritz & Speroff L., 2011; Heineman et al., 2007) in de diagnostiek naar zowel aangeboren als verworven oorzaken van primaire amenorroe, waarbij sommige oorzaken (bijvoorbeeld het PCO-syndroom) zich als afwijkingen in meerdere compartimenten kunnen manifesteren.

Conclusie

De oorzaken van primaire amenorroe kunnen worden ingedeeld in vier compartimenten.

- I Anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren (uterus, bovenste 1/3 deel van de vagina), de vagina en/of het hymen
- II Aandoeningen van de ovaria c.q. gonaden
- III Aandoeningen van de hypofyse (voorkwab)
- IV Aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus en hoger centraal zenuwstelsel

Mening van de werkgroep en gehanteerd in leerboeken. (Fritz & Speroff L., 2011; Heineman et al., 2007)

1.5 Wat zijn oorzaken van primaire amenorroe en welke oorzaken komen het meest voor?

Onderbouwing

Onderstaande tabel geeft de meest voorkomende diagnoses bij primaire amenorroe, ingedeeld naar compartiment. De prevalenties komen uit oudere, niet- Nederlandse studies. Gezien het Nederlandse systeem van jeugdgezondheidszorg, waarin de groei en puberteitsontwikkeling worden gecontroleerd, zal de verdeling van diagnoses in ons land mogelijk anders zijn.

Tabel 1.5 Meest voorkomende diagnoses bij primaire amenorroe, ingedeeld naar compartiment

Compartiment	Diagnose	Geschatte prevalentie	Mechanisme van amenorroe
I Anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren, de vagina en/of het hymen	mayer-rokitansky-küster (MRK-) syndroom	15%	uterus ontbreekt
	MURCS : müllerse (MU) anomalie + unilaterale nieragenesie (R) + cervicale wervelkolom afwijkingen (C) syndroom (S)(= klippel-feilsyndroom)		
	compleet androgeen ongevoeligheids syndroom (CAOS)	1-2%	uterus ontbreekt

	partieel androgeen ongevoeligheids syndroom (PAOS)		
	transversaal vaginaal septum	3-5%	obstructie
	hymen imperforatus		obstructie
II Aandoeningen van de gonaden cq ovaria	45,X en varianten (turnersyndroom)	40-50%	ovariëel falen
	46,XX gonadale dysgenesie		ovariëel falen
	46,XY gonadale dysgenesie (voorheen swyersyndroom)		ovariëel falen
	bilaterale oöphorectomie		ovariëel falen
	chemotherapie		ovariëel falen
	radiotherapie		ovariëel falen
III Aandoeningen van de hypofyse(voorkwab)	hyperprolactinemie	2%	hypofysair
	hemochromatosis		hypofysair
	tumoren, infiltratieve afwijkingen van hypofyse, macroadenomen * (secreting, non-secreting)	* beide samen 5%	hypofysair
IVa Aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus en hoger centraal zenuwstelsel	tumoren, infiltratieve afwijkingen en overige verworven aandoeningen van de hypothalamus, zoals craniopharyngeoom, meningeoom, metastasen,		hypothalaam

	Langerhanscel-histiocytose, etc.*		
	congenitale vormen van Gn-RH deficiëntie (bijv. kallmannsyndroom)	5-10%	hypothalaam
	constitutioneel trage (groei en) puberteit	10-15%	hypothalaam
IVb (Andere) aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus/hypofyse/ovariële as en hoger gelegen centraal zenuwstelsel	eetstoornissen	5-10%	supra-hypothalaam
	langdurige zware lichamelijke inspanning		
	stress		
	lichamelijke ziekten		
	zwangerschap		hypothalaam/ hypofysair/uterien
	schildklierafwijkingen		hypofysair
	hyperandrogenisme o.b.v. androgeenproducerende ovarium (of bijniertumor)	1-2%	ovariëel
	hyperandrogenisme o.b.v. late onset congenital adrenal hyperplasie (CAH)		
	polycysteus ovarium syndroom (PCOS)	3-5%	ovariëel/ hypothalaam

Bronnen:(Reindollar, Byrd, & McDonough, 1981; Reindollar, Tho, & McDonough, 1989; Welt & Barbieri, 2011; Rosenfield, Cooke, & Radovick, 2008; Rosenfield et al., 2008; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine., 2008)

Literatuur

- Dattani, M. T. (2009). *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology: Evaluation of disordered puberty*. 6th. Fritz, M. A. & Speroff L. (2011). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th edition, 438.
- Heineman, M. J., Evers, J. L. H., Massuger, L. F. A. G., & Steegers, E. A. P. (2007). *Obstetrie en gynaecologie, De voortplanting van de mens*. 6e druk, 594.
- Herman-Giddens, M. E., Slora, E. J., Wasserman, R. C., Bourdony, C. J., Bhapkar, M. V., Koch, G. G. et al. (1997). Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 99, 505-512.
- Mul, D. A., Fredriks, M., van Buuren, S., Oostdijk, W. S., Verloove- Vanhorick, P., & Wit, J. (2001). Pubertal development in The Netherlands 1965- 1997. *Pediatric Research*, 50, 479-486.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008). Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*, 90, 219-225.
- Reindollar, R. H., Byrd, J. R., & McDonough, P. G. (1981). Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am.J Obstet.Gynecol*, 140, 371-380.
- Reindollar, R. H., Tho, S. P. T., & McDonough, P. G. (1989). Delayed puberty: an updated study of 326 patients. *Transactions of the American Gynecological and Obstetrical Society*, 8, 146-162.
- Rosenfield, R. L., Cooke, D. W., & Radovick, S. (2008). Puberty and its disorders in the female. In *Pediatric Endocrinology*. Sperling MA. 3 th, 530-609.
- Rosenfield, R. L., Lipton, R. B., & Drum, M. L. (2009). Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*, 123, 84-88.
- Rowe, P. J., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B., & Mellows, H. (1993). *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge University Press.
- Welt, C. K. and Berbieri, R. L. (2011). Etiology, diagnosis, and treatment of primary amenorrhea. www.uptodate.com

HOOFDSTUK 2 Diagnostiek van primaire amenorroe

Uitgangsvragen

- 2.1.1 *Wat zijn aandachtspunten in de anamnese?*
- 2.1.2 *Wat zijn aandachtspunten bij het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek?*
- 2.2 *Welk aanvullend onderzoek dient in welke volgorde te worden verricht?*
- 2.3 *Wat is de plaats van echografisch onderzoek, MRI en CT?*
- 2.4.1 *Wanneer is er een indicatie voor karyotypering en wat zijn de mogelijke uitkomsten?*
- 2.4.2 *Wat is de rol van de klinisch geneticus?*
- 2.5 *Wanneer is er een indicatie voor een diagnostische laparoscopie?*

Inleiding

Het doel van het diagnostisch proces bij primaire amenorroe (PA) is niet anders dan bij andere symptomen: het met voldoende zekerheid vaststellen van de oorzaak, om vervolgens de juiste informatie te kunnen verstrekken over de oorzaak van de aandoening (etiologie), de prognose en eventuele therapie. Het is hierbij belangrijk dat men systematisch en zorgvuldig werkt. In de praktijk blijkt namelijk dat kokervisie vaak oorzaak is van foute en voortijdige conclusies, warrige voorlichting, vertraging in het stellen van de juiste diagnose en onnodige onderzoeken. Dit hoofdstuk biedt daarom handvatten voor optimaliseren van de diagnostiek.

Zoekstrategie

Uit oriënterende zoekacties bleek dat er geen studies zijn naar de waarde van diagnostische instrumenten bij primaire amenorroe. In leerboeken en richtlijnen wordt

door experts beschreven hoe de arts tot een uiteindelijke diagnose kan komen. De uitgangsvragen in dit hoofdstuk zijn door de werkgroepleden beantwoord op basis van deze richtlijnen, de beschikbare leerboeken en eigen expertise. Uitzondering hierop is de paragraaf over de diagnostische waarde van echo, MRI en CT bij een vrouw met primaire amenorroe (2.3). Er werd een specifieke literatuurstudie verricht naar de betrouwbaarheid van beeldvorming bij adolescente meisjes (zie bijlage 1). Bij die betreffende uitgangsvraag is een conclusie met evidence level opgesteld.

De eerste fase van het diagnostisch proces bestaat uit een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek met vragen en aandachtspunten gestuurd door de complete differentiaal diagnose van primaire amenorroe.

Vaak zullen de bevindingen uit anamnese en/of lichamelijk onderzoek al in de richting van een specifieke diagnose wijzen, waarop gericht aanvullend onderzoek zal worden ingezet. Als de anamnese en het lichamelijk onderzoek echter geen eenduidige aanknopingspunten opleveren voor een bepaalde diagnose of als het gerichte aanvullend onderzoek de veronderstelde diagnose niet bevestigt, dan adviseert de werkgroep verdere diagnostiek te verrichten volgens de stroomdiagrammen in paragraaf 2.2.

Onderbouwing

Onderstaand overzicht geeft de meest voorkomende oorzaken van primaire amenorroe met daarbij de meest karakteristieke klachten, verschijnselen, symptomen of bevindingen bij lichamelijk onderzoek en de meest accurate diagnostische testen die kunnen worden gebruikt om de diverse diagnoses aan te tonen of uit te sluiten. Voor vrijwel alle diagnoses geldt dat meer dan één diagnostische test nodig is om de diagnose met zekerheid te stellen. De diagnoses zijn per compartiment ingedeeld. Overigens geldt vooral voor diagnoses uit compartiment 2 dat deze vaak al gesteld zijn op jongere leeftijd, dus voordat er sprake is van primaire amenorroe. De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op dit overzicht.

Tabel 2.1. Overzicht van de meest voorkomende oorzaken van primaire amenorroe

Compartiment	Diagnose	Meest karakteristieke klachten, verschijnselen, symptomen en bevindingen bij lichamelijk onderzoek	Meest accurate diagnostische test of combinatie van testen
I Anatomische afwijkingen van de Müllerse structuren, de vagina en/of het hymen	mayer-rokitansky-küster (MRK-) syndroom	-normale ontwikkeling sec. geslachtskenmerken -soms cyclische pijn in de onderbuik -afwezige/ondiepe vagina	-echo/MRI: geen vagina/uterus, wel ovaria -oestradiol (E2) en testosteron (T) normaal
	MURCS: müllerse (MU) anomalie + unilaterale nier-agenesie (R) + cervicale wervelkolom afwijkingen (C) syndroom (S) (= klippel-feilsyndroom)	-congenitale urologische afwijkingen, -bewegingsbeperking hoofd/ (cervicale) wervelkolom -lage haargrens	-MRI: asymmetrische aanleg van de inwendige genitalia -echo nieren -X-wervelkolom
	compleet androgeen ongevoeligheids syndroom (CAOS)	-achterblijvende of normale borstontwikkeling en -niet of nauwelijks pubis- en okselbeharings -bleke tepels -liesbreuk in de voorgeschiedenis -ondiepe vagina	MRI: geen uterus + (atypische lokalisatie) testikels -T verhoogd -karyogram 46,XY -DNA-onderzoek
	partieel androgeen ongevoeligheids syndroom (PAOS)	-idem (CAOS), maar met -hirsutisme en virilisatie	-idem (CAOS)
	transversaal vaginaal septum	-toenemende cyclische onderbuikspijnen en mictieproblemen -molimina menstrualis (perimenstruele verschijnselen) -cryptomenorroe -(soms) onderbuiktumor -open hymen -verkorte vagina	-echo/MRI: haematocolpos

	hymen imperforatus	-als transversaal septum -afgesloten, soms bomberend hymen, toenemend bij Valsalva of druk op de onderbuik(tumor)	-echo: haematocolpos
II Aandoeningen van de gonaden cq ovaria	45,X en varianten (turnersyndroom)	-groeiachterstand (in alle gevallen) -uitblijvende/ achterblijvende secundaire geslachtskenmerken -neonataal lymfoedeem, -recidiverende otitiden -renale of cardiale voorgeschiedenis -typisch fenotype: webbed neck, laagstaande oren, lage haargrens, cubiti valgi, ver uit elkaar staande tepels	-FSH hoog, E2 laag -karyogram 45,X (of mozaïek) -PM: FISH met SRY-probe op wangslimvlies (uitsluiten aanwezigheid Y-materiaal)
	46,XX gonadale dysgenese	-uitblijvende secundaire geslachtskenmerken en groeisput -infantiele genitalia interna -doofheid: perraultsyndroom	-FSH hoog, E2 laag -karyogram 46,XX -DNA-onderzoek soms mogelijk
	46,XY gonadale dysgenese (voorheen swyersyndroom)	-uitblijvende secundaire geslachtskenmerken en groeisput -normale pubisbeharing -normale vrouwelijke genitalia interna en externa	-FSH hoog, E2 laag -karyogram 46,XY -FISH met SRY-probe of SRY-PCR -zo nodig aanvullend DNA-onderzoek
	bilaterale oöphorectomie	-abdominale chirurgie, o.a. vanwege maligniteit op de kinderleeftijd	-FSH hoog, E2 laag
	chemotherapie	-chemotherapie op de kinderleeftijd	-FSH hoog, E2 laag
	radiotherapie	-radiotherapie kleine bekken op de kinderleeftijd > 18 Gy	-FSH hoog, E2 laag
III Aandoeningen	hyperprolactinemie	-galactorroe -medicatie: neuroleptica	-prolactine hoog -E2 en FSH laag

hypofyse (voorkwab)		-hoofdpijn -visusstoornissen, gezichtsvelduitval	-TSH en FT4 -MRI hypothalamus/hypofyse regio
	hemochromatosis	-familieanamnese -chronisch herhaalde bloedtransfusies	-E2, FSH en LH (zeer) laag -DNA-onderzoek
	tumoren, infiltratieve afwijkingen van hypofyse, macroadenomen (secreting, non-secreting)	-hoofdpijn -afwijkende visus, hemianopsie -verschijnselen passend bij hypofysevoorkwab-hormoon overproductie (bijv. acromegalie, ziekte van Cushing)	E2, FSH, LH (zeer) laag -MRI hypothalamus/hypofyse regio
IVa Aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus en hoger centraal zenuwstelsel	tumoren, infiltratieve afwijkingen en overige verworven aandoeningen van de hypothalamus zoals craniopharyngeoom, meningeoom, metastasen, Langerhanscel histiocytose, etc.	-hoofdpijn -afwijkende visus, hemianopsie	-E2, FSH, LH (zeer) laag -MRI hypothalamus/hypofyse regio
	congenitale vormen van GnRH deficiëntie (bijv. kallmannsyndroom)	-anosmie -variabele penetrantie van de ontwikkeling van sec. geslachtskenmerken: afwezig tot normaal	-E2, FSH, LH (zeer) laag -KNO: reukproeven -MRI hypothalamus/hypofyse regio, bulbus en sulci olfactorii -DNA-onderzoek
	constitutioneel trage (groei en) puberteit	-uitblijvende, vertraagde of stop in de ontwikkeling van de sec. geslachtskenmerken en groeispuurt -familiaal voorkomen (moeder zussen)	-geen afwijkingen bij screenend laboratoriumonderzoek (zie stroomdiagram)

IVb (Andere) aandoeningen die interfereren met het normaal functioneren van de hypothalamus/ hypofyse/ovariële - as en hoger gelegen centraal zenuwstelsel	eetstoornissen	-over- of ondergewicht, eventuele gewichtsschommelingen -hyperactiviteit -trage pols -gele sclerae, -oranje huidplooien: hypercarotenaemie, - koude paarsrode acra -lanugobeharing	-E2 laag, FSH normaal tot zeer laag, LH laag tot zeer laag
	langdurige zware lichamelijke inspanning	-excessieve sportbeoefening	-geen afwijkingen bij screenend laboratoriumonderzoek (zie stroomdiagram)
	stress	-stress	-idem
	lichamelijke ziekten	-chronische darm- en nieraandoeningen -chronische infectie	-bloedbeeld, ontstekingslab en bloedchemie -lever- en nierfuncties
	schildklierafwijkingen	-hypothyreoïdie: moeheid, obstipatie, droge huid, etc. -hyperthyreoïdie: snelle pols, zachte huid, tremor, exophthalmus.	-TSH afwijkend
	zwangerschap	-seksueel contact	-zwangerschapstest
	hyperandrogenisme o.b.v. androgeen- producerende ovarium (of bijnier tumor)	-acne -hirsutisme -virilisatie: clitoromegalie. stemverlaging (adamsappel), geheimratsecken -mamma-atrofie -mannelijke lichaamsvorm	-T verhoogd -SHBG laag -androstenedion of -DHEA(S) verhoogd -MRI bijnieren/ovaria
hyperandrogenisme o.b.v. late onset congenital adrenal hyperplasia (CAH)	-voorgeschiedenis -early onset, premenarchaal hirsutisme -familie anamnese -hypertensie	-17-OH progesteron, evt. -ACTH stimulatietest -DNA-onderzoek	

	polycysteus ovarium syndroom (PCOS)	-meestal sec. amenorroe -acne -hirsutisme, -gewichtstoename c.q. obesitas (niet altijd!) -acanthosis nigricans -DM type 2	-T normaal/ verhoogd -SHBG (vaak) laag/ normaal -androstenedion normaal/ verhoogd -DHEAS: verhoogd -echo: polycysteuze ovaria -insulineresistentie
--	-------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bronnen: (Fritz & Speroff L., 2011; Master-Hunter & Heiman, 2006; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine., 2008; Rosenfield, Cooke, & Radovick, 2008)

2.1 De anamnese

2.1.1 Wat zijn aandachtspunten in de anamnese?

Onderbouwing en overwegingen

Uit de literatuur blijkt dat het uitvragen van de *voorgeschiedenis* van een jonge vrouw met primaire amenorroe van belang is. Hierbij kunnen chronische ziekten (bijvoorbeeld diabetes mellitus, inflammatoire darmziekten, nierinsufficiëntie) of een schedel- of bekken trauma aan het licht komen. Vervolgens kan een specifieke anamnese bij een primaire amenorroe richting geven: er zou eventueel sprake kunnen zijn van een *secundaire amenorroe* door expliciet navraag te doen naar enige vorm van vaginaal bloedverlies in het verleden (al dan niet na een “hormoonkuurtje” of gebruik van de anticonceptiepil). De aanwezigheid van *cyclische onderbuikspijn* kan passen bij een afvloedbelemmering van het menstratiebloed door aangeboren afwijkingen in het eerste compartiment, in casu een hymen imperforatus of een afsluiting hogerop in de vagina.

Het uitvragen van de ontwikkeling van de *secundaire geslachtskenmerken* is belangrijk voor de diagnostiek, zoals beschreven in hoofdstuk 1.

Met het uitvragen van de *levensstijl* kan men op het spoor komen van (ernstige) fysieke of psychische stress. Hierbij vraagt men naar *eetproblemen*, *excessieve sportbeoefening* en (*ongewenste*) *seksuele ervaringen*.

Hoofdpijn, trekkingen/epileptische insulpen, gedragsveranderingen, visusklachten en reukafwijkingen kunnen wijzen op een aandoening van het *centrale zenuwstelsel*. Hirsutisme en virilisatie kunnen duiden op *hyperandrogenisme* passend bij PCOS, congenitale adrenale hyperplasie (CAH), partieel androgeen ongevoeligheids syndroom (PAOS) of een androgeen producerende tumor in ovaria of bijnieren. Galactorroe duidt op *hyperprolactinemie* of een *schildklierlijden*. Voorts kan *medicatie* van invloed zijn op de regulering van bepaalde neurotransmitters (benzodiazepines, antidepressiva, opiaten en dopamine-antagonisten) en kan het vragen daarnaar verheldering bieden.

Familieanamnese:

Het begin van de puberteit en de menarcheleeftijd bij moeders, zusters en dochters correleren doorgaans sterk. Opvallende verschillen in puberteitsontwikkeling en/of groei tussen patiënte en haar moeder en zusters kunnen wijzen op genetische afwijkingen. Verder wordt het begin van de puberteit mede beïnvloed door ras, sociale omstandigheden en omgevingsfactoren. Het beharingspatroon is mede familiair bepaald en is bijvoorbeeld meer uitgesproken bij de donkerharige mediterrane bevolkingsgroepen, maar kan ook wijzen op hirsutisme c.q. virilisatie. Om een onderliggende erfelijke oorzaak van de primaire amenorroe meer of minder waarschijnlijk te maken wordt in de familieanamnese ook het voorkomen van primaire amenorroe, frequente infertiliteit en/of herhaalde miskramen, congenitale afwijkingen, (erfelijke) chronische aandoeningen, mentale retardatie en consanguïniteit uitgevraagd.

Aanbevelingen

Laat de volgende aspecten aan bod komen in de anamnese:

algemeen: leeftijd
geboortegewicht, zwangerschapsduur en -complicaties
lengtegroei- en gewichtscures consultatiebureau en GGD
timing ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken
algemene tractus anamnese (chronische ziekte)
huidig lichaamsgewicht
gewicht veranderingen: over- en ondergewicht

medicatie: (hormonen, antidepressiva, dopamine-antagonisten, opiaten)

compartiment 1	cyclische buikpijnklachten (outflow-tract problemen) toenemende mictieproblemen (idem)
compartiment 2	neonatale anamnese: lymfoedeem (turnersyndroom) recidiverende of chronische otitiden (turnersyndroom) cardiale of renale problematiek (turnersyndroom) ondergane operatieve ingrepen (operatie kleine bekken) chemotherapie / radiotherapie kleine bekken
compartiment 3	visusdaling, hemi-anopsie (ruimte-innemend proces hypothalamus/hypofyseregio, prolactinoom) galactorroe (prolactinoom, schildklier)
compartiment 4a	reukvermogen (kallmannsyndroom) hoofdpijn, epilepsie, braken, (ruimte-innemende proces /hypofyseregio, prolactinoom)
compartiment 4b	neurologische ontwikkeling schoolprestaties en langzame IQ daling stress, excessieve sportbeoefening seksueel contact / kans op zwangerschap (anticonceptie?) hirsutisme, stemverlaging, acne, virilisatie (PCOS, hyperandrogenisme, tumoren)
familieanamnese	familie: aangeboren afwijkingen en mentale retardatie reukstoornissen en schisis, (erfelijke) chronische aandoeningen consanguïniteit. moeder en zussen: puberteitsontwikkeling en leeftijd menarche, cyclusstoornissen en leeftijd menopauze, fertiliteitsproblemen en herhaalde miskramen vader: puberteitsontwikkeling

2.1 Het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek

2.1.2. Wat zijn aandachtspunten bij het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek?

Onderbouwing en overwegingen

De lichaamsbouw en lengte bieden belangrijke informatie in de diagnostiek van primaire amenorroe. Een (te) kleine lichaamslengte in combinatie met infantiele genitalia interna suggereert een gonadale dysgenese. Ondergewicht is vaak geassocieerd met een hypothalamus bepaalde amenorroe, zeker in combinatie met eetproblematiek, stress en/of overmatige lichamelijke inspanning.

De borstontwikkeling is een betrouwbare indicator voor blootstelling aan endogene en/of exogene oestrogenen of androgenen. Indien er sprake is van een (bilaterale) witte tepeluitvloed (galactorroe) kan er sprake zijn van een hyperprolactinemie of schildklierafwijking.

Beoordeling van de aanwezigheid en vorm van pubisbehaaring is een betrouwbare indicator voor androgenen(over)productie. Bij hirsutisme is bijvoorbeeld sprake van een oplopende pubisbehaaring en behaaring van de binnenzijde van de dijen. De buik wordt onderzocht op een lever- en miltvergroting en zwellingen in de onderbuik. Striae worden veroorzaakt door een zich snel ontwikkelende obesitas, door zwangerschap of door een Cushingsyndroom. Let ook op liesbreuklittekens in het kader van gonadale afwijkingen. De ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken wordt vastgelegd volgens de Tanner stadia en zijn te relateren aan de referentiecurven om afwijkingen in de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken te kunnen identificeren. Het niet of nauwelijks aanwezig zijn van pubisbehaaring kan wijzen op het AOS (androgeen ongevoeligheids syndroom). Een vertraging of stop in de borstontwikkeling of een discrepantie met de ontwikkeling van de pubisbehaaring kan wijzen op een storing in de hypothalamus-hypofyse-ovaria as. Wanneer de menarche niet binnen 5 jaar volgt na het begin van de thelarche kan er sprake zijn van afwijkingen van de genitalia interna.

Bij meisjes met een primaire amenorroe dient een algemeen lichamelijk onderzoek uitgevoerd te worden. Hierbij kunnen onder meer dysmorphieën (bijvoorbeeld webbed-

neck, cubiti valgi, ver uit elkaar staande tepels) en afwijkende lichaamscontouren en compositie (buffalo hump) worden opgemerkt, die wijzen in de richting van respectievelijk turnersyndroom en cushingsyndroom. Besteed ook aandacht aan de schildklier, eventuele bewegingsbeperkingen van de nek en de skeletontwikkeling. Een hoge bloeddruk kan wijzen op een atypische CAH.

Onderzoek van de huid kan nadere informatie bieden. De aanwezigheid van acne vulgaris, hirsutisme (Ferriman-Gallwey-score, zie bijlage 4) en virilisatie (stemverlaging, geheimratsecken, clitoromegalie, adamsappel, mamma-atrofie) wijst op een overproductie van androgenen als gevolg van een PCOS, een atypische CAH, PAOS of een androgeen producerende tumor. Acanthosis nigricans (paarsachtige pigmentatie met hyperkeratose in hals, onder oksels en borsten) wijst op een insulineresistentie c.q. diabetes bij PCOS en alle andere vormen van obesitas.

Een schildklierafwijking geeft een vochtige, zachte huid bij een hyperthyreoïdie in combinatie met een snelle pols, een fijne tremor en exophthalmos. De huid is droog en dik bij een hypothyreoïdie in combinatie met een langzame pols, verlaagde reflexen en haaruitval. Een oranje huidskleur en huidlijnen met gele sclerae worden gevonden bij een hypercarotenemie als gevolg van een eetstoornis of ondervoeding met een overmatige caroteenintake.

Verder kan een oriënterend neurologisch onderzoek in combinatie met reukproef en gezichtsveldbepaling behulpzaam zijn in het kader van afwijkingen aan de hypofyse en hypothalamus.

Een gynaecologisch onderzoek bij jonge patiënten bestaat in eerste instantie enkel uit inspectie van de uitwendige genitalia met bepaling van de clitorisgrootte, de aanwezigheid van en doorgankelijkheid van het hymen, de toe- en doorgankelijkheid van de vagina en aanwijzingen voor een (beginnende) oestrogenisatie. Zo mogelijk kan voorzichtig met een sonde of bevochtigd wattenstokje de lengte van de vagina worden gemeten om een korte, blindeindigende vagina en daarmee een MRK-syndroom, MURCS, AOS of een transversaal vaginaal septum uit te sluiten. De lengte van een normaal ontwikkelde vagina is ongeveer 6-7cm (Stranding & GRay H., 2008).

Een abdominale echoscopie met volle blaas kan veel additionele informatie verschaffen, met name over afwijkingen in het kleine bekken en over de aanwezigheid van uterus en

ovaria. Zie voor aanvullende informatie over echoscopie ook paragraaf 2.3. Als men geen uterus en/of ovaria kan visualiseren is nader onderzoek gewenst, alhoewel door onvoldoende oestrogenenexposure de uterus nog zo klein kan zijn dat deze daarom niet te visualiseren is. Als een inwendig onderzoek noodzakelijk wordt geacht is een recto-abdominaal toucher bij jonge meisjes die nog virgo zijn, te prefereren boven een vaginaal onderzoek. Zo nodig kan bij twijfel over afwijkingen van de genitalia interna (bijvoorbeeld een haematocolpos of ovariumtumor) een aanvullende transperineale of transrectale echo voorgesteld worden.

Onzekerheid en gêne horen bij deze leeftijdsfase. Een (eerste) gynaecologisch onderzoek wordt als bedreigend en beangstigend ervaren. Een adolescent meisje is kwetsbaar en dient daarom in alle rust en met empathie benaderd te worden, zeker als ze (denkt dat ze) 'niet normaal' is. Raad haar aan iemand mee te nemen naar het onderzoek. Voorafgaande aan het onderzoek dient hierover aan het bureau uitleg gegeven te worden, waarna aan haar expliciete toestemming voor het onderzoek gevraagd moet worden. Het meisje krijgt meer grip op de situatie als zij kan meekijken met een handspiegel, zodat zij actief participeert. Houd oogcontact met haar en maak gebruik van de situatie om samen met haar een educatief gynaecologisch onderzoek uit te voeren, waarbij achtereenvolgens de belangrijkste structuren van de genitalia externa met bijvoorbeeld een bevochtigd wattenstokje aangewezen en benoemd worden.

Aanbevelingen

Let bij het algemeen lichamelijk onderzoek op:

- lengte, gewicht (BMI), RR en hartfrequentie
- habitus, dysmorphe kenmerken
- ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken (volgens Tanner stadia)
- beharingspatroon (volgens Tanner stadia)
- acne vulgaris, hirsutisme (Ferriman Gallwey score) en tekenen van virilisatie
- acanthosis nigricans
- palpatie schildklier
- buikonderzoek (adipositas, littekens o.a. van liesbreuken, striae, tumor)

- abdominale echografie (additioneel bij het lichamelijk onderzoek)

Let bij het specifieke gynaecologisch onderzoek op:

- een voor de patiënte veilige onderzoekssetting
- aspect genitalia externa: (pre)puberaal, mate van oestrogenisatie
- clitoromegalie
- beharingspatroon (cave scheren)
- doorgankelijkheid hymen
- indien mogelijk en na duidelijke uitleg en overleg met patiënte vaginale inspectie en/of toucher (kan ook met wattenstok of sonde)
- vaginale echoscopie (niet bij virgo's, dan eventueel transperineale of transrectale echo)

2.2 Aanvullend onderzoek: hormonaal laboratorium onderzoek en de progesteronbelastingstest

Inleiding

Wanneer de anamnese en het lichamelijk onderzoek onvoldoende aanwijzingen geven voor een definitieve diagnose wordt aanvullend onderzoek gedaan. De vervolgstappen blijken in de huidige praktijk divers en de plaats van de progesteronbelastingstest (PBT) en/of hormonale laboratoriumbepalingen in de diagnostiek is niet altijd duidelijk.

De onderstaande stroomdiagrammen helpen bij het stellen van de juiste diagnose.

N.B. De aan- of afwezigheid van de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken blijkt een zeer belangrijke discriminerende factor!

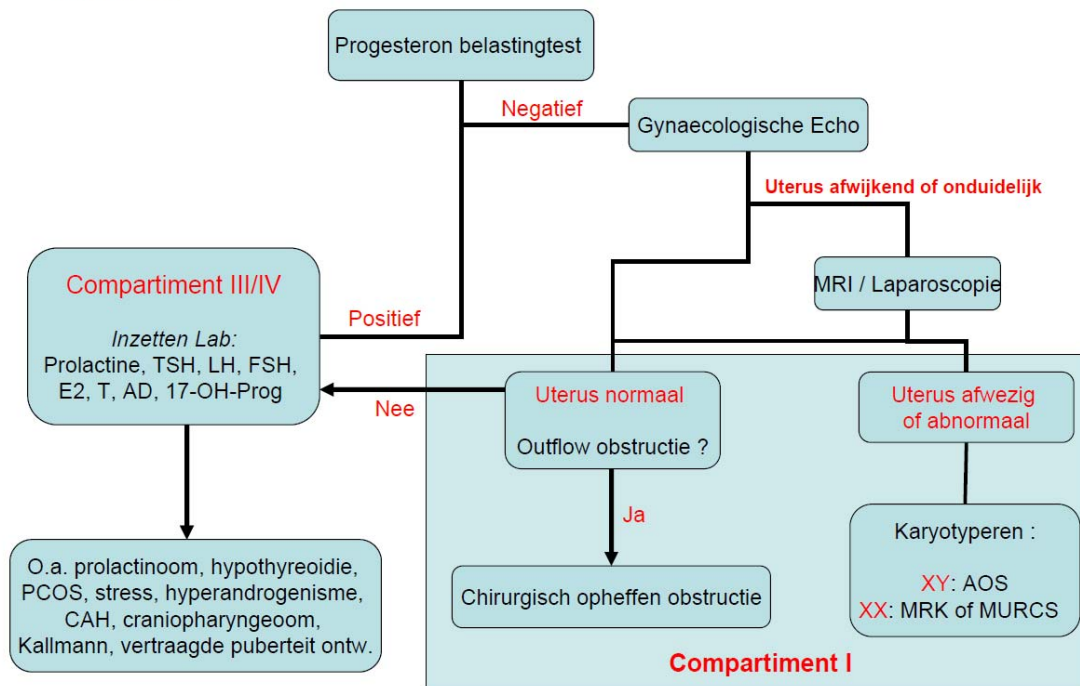
Daarom is voor beide situaties een stroomdiagram ontwikkeld.

Zwangerschap dient vooraf te zijn uitgesloten. Zijn de secundaire geslachtskenmerken normaal ontwikkeld dan valt ovariëel falen (compartiment II) als oorzaak af. Is er

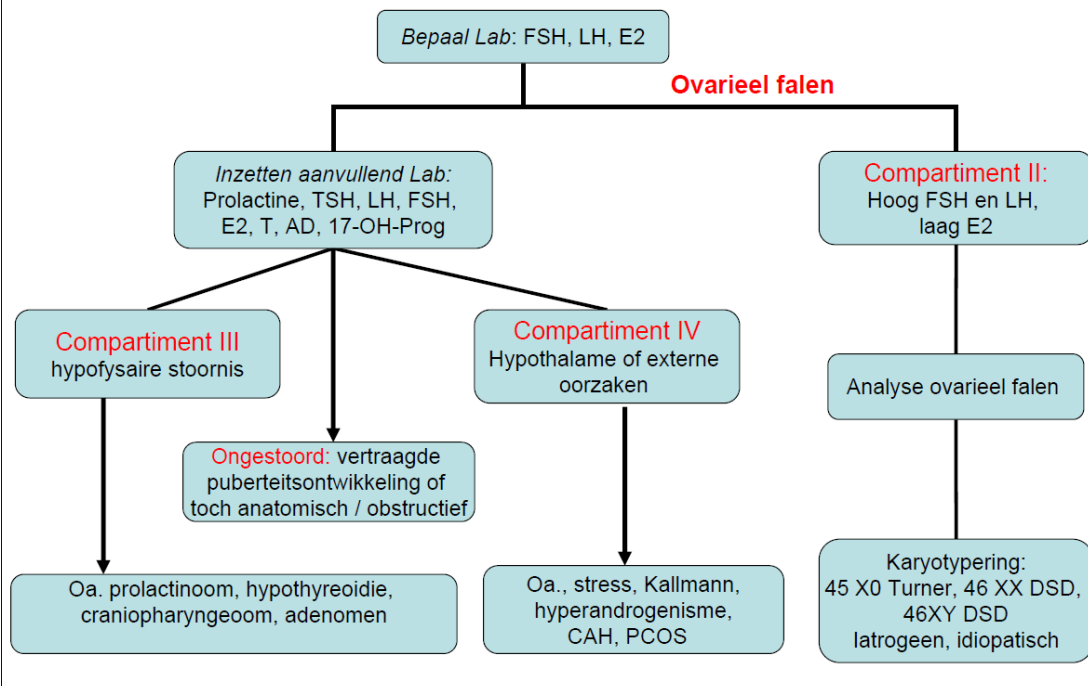
vervolgens sprake van een positieve PBT dan is de diagnose waarschijnlijk in compartiment III of IV te vinden. Als de PBT negatief uitvalt, wordt een anatomische afwijking (compartiment I) waarschijnlijker.

Zijn de secundaire geslachtskenmerken onvoldoende ontwikkeld of afwezig dan is een hormonaal en/of chromosomaal probleem aannemelijk, waarbij vervolgens gedifferentieerd moet worden tussen compartiment II, III en IV.

Diagnostisch stroomschema bij presentatie op 16 jarige leeftijd, primaire amenorroe en **normale** secundaire geslachtskenmerken, zwangerschap uitgesloten



Diagnostisch stroomschema bij presentatie op 16 jarige leeftijd, primaire amenorroe en onvoldoende ontwikkelde of afwezige secundaire geslachtskenmerken, zwangerschap uitgesloten



2.2 Welk aanvullend onderzoek dient in welke volgorde te worden verricht?

Onderbouwing

Er zijn de werkgroep geen studies bekend waarin de diagnostische waarde van aanvullende onderzoeken zoals de progesteronbelastingstest en bepalingen van hormoonspiegels zijn onderzocht.

De progesteronbelastingstest (PBT)

Bij een progesteronbelastingstest worden gedurende 5 tot 7 dagen progestativa gegeven om een afstoting van het endometrium (onttrekkingsbloeding) te induceren (Fritz & Speroff L., 2011). Door het al dan niet optreden van een bloeding kan deze test bij een patiënte met primaire amenorroe en normale secundaire geslachtsontwikkeling, een onderscheid maken tussen verschillende oorzaken van deze amenorroe.

Indien er in de week na het beëindigen van de progestativa een onttrekkingsbloeding optreedt, is het aannemelijk dat er geen absolute afvoedbelemmering is vanuit het cavum uteri naar buiten. Ook is dan vastgesteld dat er een progesteron receptief endometrium is opgebouwd, waarvoor oestrogenen vereist zijn die normaal gesproken in de ovaria aangemaakt zijn door hormonale stimulatie vanuit de hypofyse/hypothalamus. De oorzaak van de amenorroe is hierbij anovulatie waardoor er geen corpus luteum gevormd wordt en geen progesteronproductie optreedt. Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, kan daaraan een anatomische oorzaak ten grondslag liggen, maar ook gebrek aan ovariële stimulatie vanuit de hypofyse/hypothalamus, waardoor oestrogeenexpositie en proliferatie van het endometrium ontbreekt.

Oestrogeen/progestageenbelastingstest

Bij een uitblijvende onttrekkingsbloeding na de progesteronbelastingstest kan een oestrogeen/progestageenbelastingstest worden uitgevoerd om onderscheid te maken tussen een anatomische afwijking en gebrek aan oestrogeenexpositie. Als hierna wel een onttrekkingsbloeding ontstaat, is gebrek aan oestrogeenexpositie de meest waarschijnlijke oorzaak van de amenorroe. De oorzaak van het probleem moet dan worden gezocht op het niveau van de hypofyse/hypothalamus. Indien er geen bloeding optreedt, is het waarschijnlijk dat een anatomische afwijking van de genitalia interna de oorzaak is (Fritz & Speroff L., 2011).

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek bij een patiënte met een primaire amenorroe richt zich op het uitsluiten van een stoornis op het niveau van de ovaria, de hypothalamus, de hypofyse (of de bijniere(n)). Verder dient zwangerschap uitgesloten te zijn.

Al naar gelang van het al of niet aanwezig zijn van normale secundaire geslachtskenmerken wordt het initiële laboratoriumonderzoek ingezet (zie de stroomdiagrammen).

Overwegingen

De progesteronbelastingstest (PBT) kan in een vroeg stadium differentiëren tussen anatomische en niet-anatomische oorzaken. Gezien de epidemiologie is de PBT vooral bij normaal ontwikkelde secundaire geslachtkenmerken een logische eerste diagnostische stap (zie diagnostische stroomschemata). Bij een negatieve PBT kan daarna eventueel nog een oestrogeen/progesteronbelastingstest worden gedaan om verder te differentiëren tussen een hypo-oestrogene status en een anatomische oorzaak. Hierna zal alsnog verder onderzoek nodig zijn: in geval van een onttrekkingsbloeding hormonaal onderzoek en in het geval van het uitblijven daarvan beeldvormend onderzoek.

De patiënte kan de belastingstesten als vervelend ervaren door:

- spanning: het wachten op een onttrekkingsbloeding
- tijdverlies
- hormonale bijwerkingen.

Daartegenover staat dat de testen goedkoop zijn en eenvoudig uit te voeren.

Naar aanleiding van de differentiaal diagnose op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek zal de aanvraag voor specifieke laboratoriumtesten aangepast worden.

Aanbevelingen

Sluit zwangerschap uit.

Voer bij een patiënte met primaire amenorroe en normale puberteitsontwikkeling als eerste stap een progesteronbelastingstest uit.

Voer bij een patiënte met primaire amenorroe en afwijkende puberteitsontwikkeling als eerste stap hormonaal onderzoek uit.

Initiëel laboratorium onderzoek bij primaire amenorroe en een normale ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken omvat de volgende bepalingen: TSH, LH, FSH, E2, T, AD,

17-OH-Prog. Wanneer er een afwijkende ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken is kan initieel alleen FSH, LH en E2 worden bepaald.

Het aanvullende laboratoriumonderzoek is afhankelijk van de differentiaal diagnose.

2.3 Beeldvormende technieken in de diagnostiek van primaire amenorroe

Inleiding

Bij vragen over de anatomie kunnen echografisch onderzoek, MRI en CT toegepast worden. Beeldvormende technieken kunnen bij meisjes met primaire amenorroe soms een belastend gynaecologisch onderzoek voorkomen. Er blijkt onduidelijkheid te bestaan over optimaal gebruik van beeldvormende technieken bij deze meisjes. Deze paragraaf beschrijft welke technieken in specifieke situaties het meest optimaal lijken.

2.3 Wat is de plaats van echografisch onderzoek, MRI en CT?

Onderbouwing

In de literatuur werd 1 relevant beschrijvend overzichtsartikel gevonden (Rosenberg, 2009) en 2 retrospectieve onderzoeken waarin beeldvormende techniek wordt vergeleken met resultaten gevonden bij laparoscopie bij vrouwen met een MRK-syndroom (Lermann et al., 2011; Pompili et al., 2009).

Beeldvorming wordt toegepast om de anatomie in kaart te brengen en om daarmee tot een diagnose te komen. Het corpus uteri en de ovaria zijn in de puberteit nog weinig ontwikkeld en dus klein, waardoor deze moeilijker zijn af te beelden. De dikte van het endometrium kan al een indruk geven over de hormonale status (ovariële stimulatie). De cervix is meestal beter herkenbaar. Ophoping van vocht of bloed in het kleine bekken (niet te verwarren met een ovariële cyste!) is meestal goed te zien, zodat beeldvorming

een eventuele afvoedbelemmering vaak kan opsporen. Beeldvorming kan ook toegepast worden om een indruk te krijgen over de aard van het gonadale weefsel (ovarium of testis) (Rosenberg, 2009)

Echoscopie

Uterus

De lengteverhouding in het sagittale vlak van corpus uteri en cervix verandert met de levensfase: prepuberaal is deze circa 1:1; postpuberaal wordt een verhouding van 3:1 verwacht. De vorm van de uterus kan anders zijn bij congenitale afwijkingen. Voordat de ovariële stimulatie in de puberteit begint, is er een dun streepvormig endometrium. Klinisch relevante afvoedbelemmering uit de uterus zoals hematometra zijn echoscopisch goed zichtbaar (Rosenberg, 2009).

Vagina

De vagina kan afgebeeld worden als een (drie)dubbellijnse structuur onder de blaas. Zonder vochtophoping is de vagina echter soms niet goed zichtbaar, niet met MRI/CT en niet met echografie. De echografie wordt primair abdominaal uitgevoerd en zo nodig perineaal of, indien getolereerd, rectaal.

Ovaria

Prepuberaal zijn de ovaria klein en minder goed zichtbaar, terwijl bij follikelgroei duidelijkere afbeelding mogelijk is. De ovaria zijn normaal gesproken gelokaliseerd tegen de iliacale vaten en m.obturatorius internus. Ze kunnen echter overal van de onderpool van de nieren tot in het ligamentum latum gelokaliseerd zijn en zich zelfs in het labium majus bevinden. Het normale volume van een ovarium tussen de 1 en 6 jaar bedraagt 1 ml en stijgt vervolgens langzaam tot gemiddeld 10 ml postpuberaal (met een grote spreiding in volume). Bij 68% van de meisjes tussen 2 en 12 jaar kan fysiologische cystevorming in de ovaria aangetoond worden (Cohen, Eisenberg, Mandel, & Haller, 1992). Testis weefsel is homogeen op MRI en echografie, zodat cystevorming een aanwijzing is voor ovariëel weefsel.

Nieren en blaas

Bij congenitale afwijkingen van de genitalia interna, zoals bij het MRK-syndroom (eventueel het syndroom van Kallmann) en andere Müllerse buisafwijkingen, komen nierafwijkingen vaker dan normaal voor en zijn met echografie meestal te visualiseren. Ook urethra en blaas zijn goed te visualiseren, eventueel via perineale echografie.

MRI

In een studie onder 41 vrouwen met een MRK-syndroom was de sensitiviteit en specificiteit van de MRI voor een laparoscopisch vastgestelde MRK 100%. (Pompili et al., 2009). Echter niet in alle gevallen kon met een MRI worden vastgesteld of er een rudimentaire uterushoorn aanwezig was. In een zeer recent artikel blijken de MRI en de combinatie lichamelijk onderzoek met echografie even betrouwbaar in het correct stageren van aan MRK-syndroom gerelateerde afwijkingen (n=138) (Lermann et al., 2011).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat met echografie veel informatie over de anatomie van de genitalia interna verkregen kan worden bij patiënten met een primaire amenorroe <i>Evidence Level C, (Rosenberg, 2009)</i>
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 2	MRI is waarschijnlijk een accurate methode om de diagnose MRK-syndroom vast te stellen. <i>Evidence Level B, (Lermann et al., 2011; Pompili et al., 2009)</i>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Overwegingen

Echoscopie kan door de gynaecoloog zelf worden uitgevoerd. Er is geen sedatie en contrastvloeistof nodig, er is geen stralenbelasting en echoscopie is relatief goedkoop.

Vaginale echoscopie geeft een betere resolutie en meer gedetailleerde afbeeldingen dan een abdominaal uitgevoerde echoscopie.

Bij meisjes die nog geen (ruime) seksuele ervaring hebben is vaginale echoscopie vaak onmogelijk of onwenselijk, maar kan men wel abdominale en perineale echoscopie toepassen. Een goede blaasvulling geeft over het algemeen betere beeldvorming, omdat urine een zogenaamd akoestisch venster vormt. Echografisch scannen dient altijd in twee richtingen uitgevoerd te worden. Ook driedimensionale echoscopie lijkt nuttig bij het afbeelden van de genitalia interna. Vooral gasvorming in de darmen kan beeldvorming bij echoscopie bemoeilijken.

MRI heeft een hoge weke-delen-resolutie en is niet invasief. Tevens heeft de MRI zich al bewezen in de accuraatheid van de bevestiging van MRK-syndroom. Gezien de waarde van de MRI, ook voor het aantonen van de ovaria, kan deze gebruikt worden ter vervanging van een diagnostische laparoscopie. CT is door haar stralingbelasting niet geïndiceerd.

Aanbevelingen

Echoscopie is de eerste keuze modaliteit om onderzoek te verrichten van de genitalia interna bij een patiënte met een primaire amenorroe.

Let bij beeldvorming van de uterus naast de vorm ook op de relatieve grootte van het corpus uteri ten opzichte van de cervix en op de aanwezigheid en dikte van het endometrium.

Let bij beeldvorming van de ovaria op de lokalisatie, de grootte en de aanwezigheid van (fysiologische) cystevorming.

Bij twijfel of onduidelijkheid bij echoscopie wordt een MRI geadviseerd. Vermijd CT zoveel mogelijk.

2.4 Karyotypering en de rol van de klinisch geneticus

2.4.1 *Wanneer is er een indicatie voor karyotypering en wat zijn de mogelijke uitkomsten?*

Onderbouwing en overwegingen

Karyotypering is een belangrijk onderdeel van de routine evaluatie bij primaire amenorroe en behoort vroeg in het diagnostisch traject te worden ingezet bij (verdenking op) niet of verminderd functionerende ovaria of een anatomisch afwijkende of afwezige uterus. De meest voorkomende indicatie is het aantonen of uitsluiten van turnersyndroom. Omdat in het cytogenetisch laboratorium bij verdenking op turnersyndroom of een andere geslachtelijke ontwikkelingsstoornis (ook wel Disorder of Sex Development, DSD) meer cellen worden onderzocht dan bij routine karyotypering, dient de indicatie voor het onderzoek specifiek op het aanvraagformulier vermeld te worden. Hieronder staan de mogelijke uitkomsten van het onderzoek beschreven. Bij een afwijkend karyotype (anders dan 46,XX) is verwijzing naar de klinisch geneticus aangewezen voor uitleg en zo nodig vervolgdagnostiek.

1. 46,XX: normaal vrouwelijk karyotype: Onderzoek afgerond. Echter, bij sterk blijvende klinische verdenking op turnersyndroom kan FISH in wangslimvlies worden aangevraagd
2. 45,X: turnersyndroom, bevestiging diagnose. Vervolgonderzoek naar mozaïek aanwezigheid van Y-materiaal is geïndiceerd voor het bepalen van het risico op kiemceltumoren (zie ook hoofdstuk 3). Hiervoor is het onderzoek van voorkeur FISH met een TSPY-probe (testic specific protein Y, gelegen op Yp) op wangslimvlies. Recente onderzoeken wijzen erop dat niet de aanwezigheid van het volledige Y-chromosoom, maar specifiek de aanwezigheid van het TSPY (testic specific protein Y, gelegen op Yp) de hoogte van het risico bepaalt. (Lau, 1999; Li et al., 2007; Li, Vilain, Conte, Rajpert-De, & Lau, 2007)
3. 45,X/46,XX of 45,X/46,XX/47,XXX : eventueel kan FISH in wangslimvlies worden aangevraagd voor een meer specifieke bepaling van de graad van het mosaïcisme.
4. 46,X,(der)X: vrouwelijk karyotype met één afwijkend (derivaat) X-chromosoom. Array-CGH onderzoek is aangewezen voor verdere karakterisering van het

- derivaat X-chromosoom. (Dit is verfijnd chromosomenonderzoek dat op submicroscopisch niveau chromosomale afwijkingen kan opsporen en karakteriseren).
5. 45,X/46,XY of 45,X/46,X,der(Y): Vervolgonderzoek van het Y-materiaal is geïndiceerd voor het bepalen van het risico op kiemceltumoren (zie ook hoofdstuk 3).
 6. 46,XY, mannelijk karyotype: Complete sex reversal. Herhaal het onderzoek om verwisseling uit te sluiten als het fenotype en de uitkomsten van het overig onderzoek hier niet bij passen. Vervolgonderzoek door middel van FISH met SRY-probe of SRY-PCR is aangewezen. Als SRY afwezig is, kan DNA-onderzoek naar specifieke diagnoses worden ingezet, mede op basis van de uitkomsten van endocrien en beeldvormend onderzoek.

Aanbevelingen

Zet karyotypering vroeg in het diagnostisch traject in bij (een verdenking op) niet of verminderd functionerende gonaden c.q. ovaria en/of een anatomisch afwijkende of afwezige uterus.

Bij turnersyndroom is nader onderzoek naar mozaïek aanwezigheid van Y-materiaal geïndiceerd voor het bepalen van het risico op kiemceltumoren.

2.4.2 Wat is de rol van de klinisch geneticus?

Onderbouwing en overwegingen

De huisarts, kinderarts en/of gynaecoloog zetten in het diagnostisch traject bij primaire amenorroe de eerste stappen. In een aantal gevallen is verwijzing naar de klinisch geneticus aangewezen.

Geadviseerd wordt een meisje met primaire amenorroe naar de klinisch geneticus te verwijzen:

1. Als het karyotype afwijkend is (anders dan 46,XX)

De klinisch geneticus zal uitleg geven over het gevonden beeld en indien nodig vervolgonderzoek inzetten. Ook bij turnersyndroom kan in overleg met patiënte verwijzing zinvol zijn, bijvoorbeeld als zijzelf of haar ouders vragen hebben over het ontstaan van de chromosoomafwijking of het herhalingsrisico.

2. Als DNA-diagnostiek is aangewezen (zie tabel 2.1, laatste kolom).

Het aanvragen van het juiste DNA-onderzoek en het interpreteren van de uitslag ervan is het expertiseterrein van de klinisch geneticus. Bij sommige diagnoses, zoals kallmannsyndroom, zijn meerdere genen betrokken en is het gericht aanvragen van DNA-onderzoek ook in het kader van kosteneffectiviteit van belang. Daarnaast kan de uitslag van het DNA-onderzoek reden zijn voor familieonderzoek.

3. Bij verdenking op een syndromale afwijking.

Als er naast de primaire amenorroe sprake is van andere medische bijzonderheden, zoals congenitale afwijkingen, dysmorphieën of mentale retardatie, kan de verdenking op een syndroomdiagnose ontstaan. De klinisch geneticus kan syndroomdiagnostiek verrichten, bestaande uit een uitgebreid lichamelijk onderzoek en zo nodig aanvullende genetische diagnostiek.

4. Bij het uitblijven van een diagnose

Ten slotte kan verwijzing naar de klinisch geneticus of naar één van de DSD-teams plaatsvinden als er geen oorzaak wordt gevonden voor de primaire amenorroe.

Aanbevelingen

Verwijs een meisje met primaire amenorroe naar de klinisch geneticus als:

1. het karyotype afwijkend is (anders dan 46,XX)
2. DNA-diagnostiek is aangewezen
3. er verdenking is op een syndromale afwijking

2.5 Diagnostische laparoscopie

2.5 *Wanneer is er een indicatie voor een diagnostische laparoscopie?*

Onderbouwing en overwegingen

Met behulp van de beschreven onderzoeken is het bijna altijd mogelijk de diagnose te stellen onderliggend aan de primaire amenorroe. Laparoscopie lijkt daarom, mede gezien het invasieve karakter van de procedure, geen diagnostische meerwaarde te hebben. Ook specifiek bij de mogelijke diagnose MRK-syndroom heeft een laparoscopie geen toegevoegde waarde in het standaard diagnostisch traject (Pompili et al., 2009). Er zijn echter gevallen waarin de beschreven diagnostiek geen uitsluitsel geeft over de diagnose en de laparoscopie het enige alternatief is.

Indien men over wil gaan tot een diagnostische laparoscopie verdient het aanbeveling een dergelijke ingreep gezamenlijk uit te laten voeren door een gynaecoloog met kindergynaecologische expertise en een kinderchirurg vanwege hun specifieke expertise met laparoscopische ingrepen bij kinderen en de bijbehorende apparatuur.

De laparoscopie kan eventueel aangevuld worden met een vaginoscopie als er twijfel is over de anatomie van de portio en vagina.

Voorafgaand aan een diagnostische laparoscopie moet vastgesteld worden of er een indicatie is om de procedure te combineren met een therapeutische of profylactische ingreep, zoals het verwijderen van gonaden of van een aanwezige rudimentaire uteruschoorn met functionerend endometrium.

In het laatste geval kan bij een open tuba het ontstaan van endometriose door backflow via de tubae worden voorkomen. 'Doctor's delay' moet voorkomen worden door adequaat medicamenteus handelen (bijvoorbeeld met progestativa) of door het chirurgisch wegnemen van de afwijking ter preventie van (verdere ontwikkeling van) endometriosis externa en ter bestrijding van dysmenorroe.

Bij een (diagnostische) laparoscopie dient naast nauwkeurige verslaglegging ook adequate videoregistratie plaats te vinden. In overlegsituaties en bij overname van de behandeling kan videoregistratie extra informatie en duidelijkheid geven.

Conclusies

Niveau 4	<p>De werkgroep meent dat een diagnostische laparoscopie in het kader van een primaire amenorroe onnodig is behalve indien alle eerdere diagnostische onderzoeken onvoldoende duidelijkheid hebben verschaft, waarbij van te voren vastgesteld moet worden of deze ingreep gecombineerd moet worden met een therapeutische en/of profylactische ingreep.</p> <p><i>Mening van de werkgroep</i></p>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Aanbevelingen

Als er een diagnostische laparoscopie verricht gaat worden, stel dan vooraf vast of er een indicatie is om deze procedure te combineren met een therapeutische en/of profylactische ingreep.

Zorg bij een (diagnostische) laparoscopie voor adequate videoregistratie en nauwkeurige verslaglegging.

Literatuur

- Cohen, H. L., Eisenberg, P., Mandel, F., & Haller, J. O. (1992). Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR Am.J Roentgenol.*, 159, 89-91.
- Fritz, M. A. & Speroff L. (2011). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th edition.
- Lau, Y. F. (1999). Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am.J Hum.Genet.*, 64, 921-927.
- Lermann, J., Mueller, A., Wiesinger, E., Haberle, L., Brucker, S., Wallwiener, D. et al. (2011). Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil.Steril.*, 96, 156-159.
- Li, Y., Tabatabai, Z. L., Lee, T. L., Hatakeyama, S., Ohyama, C., Chan, W. Y. et al. (2007). The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum.Pathol.*, 38, 1470-1481.
- Li, Y., Vilain, E., Conte, F., Rajpert-De, M. E., & Lau, Y. F. (2007). Testis-specific protein Y-encoded gene is expressed in early and late stages of gonadoblastoma and testicular carcinoma in situ. *Urol.Oncol.*, 25, 141-146.
- Master-Hunter, T. & Heiman, D. L. (2006). Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am.Fam.Physician*, 73, 1374-1382.
- Pompili, G., Munari, A., Franceschelli, G., Flor, N., Meroni, R., Frontino, G. et al. (2009). Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Radiol.Med.*, 114, 811-826.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008). Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*, 90, 219-225.
- Rosenberg, H. K. (2009). Sonography of the pelvis in patients with primary amenorrhea. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*, 38, 739-760.
- Rosenfield, R. L., Cooke, D. W., & Radovick, S. (2008). Puberty and its disorders in the female. In *Pediatric Endocrinology*. Sperling MA. 3 th, 530-609.
- Stranding, S. & GRay H. (2008). *Gray's anatomy: the anatomical basis of the clinical practice*. 40th.

HOOFDSTUK 3 Behandelingen bij verschillende diagnoses als oorzaak van primaire amenorroe

Uitgangsvragen

3.1.1 Welke aspecten moeten aan bod komen bij de voorlichting over het al dan niet creëren van een neovagina?

3.1.2 Als de indicatie gesteld is, welke methoden kunnen dan worden toegepast?

3.2 Wanneer is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?

3.3 Wanneer is hormoonbehandeling geïndiceerd?

Inleiding

De behandeling van primaire amenorroe kan bestaan uit correctie van de anatomie van het genitaal, hormonale behandeling of andere preventieve maatregelen. Afhankelijk van de precieze oorzaak kan aanvullende behandeling noodzakelijk zijn. In de voorbereidingsfase van deze richtlijn bleken de onderwerpen, “neovagina”, “gonadectomie” en “hormoonbehandeling” knelpunten te zijn in de dagelijkse praktijk bij primaire amenorroe. In dit hoofdstuk wordt hier specifiek op ingegaan. De overige behandelingen vallen buiten deze richtlijn.

3.1 Neovagina

3.1.1 Welke aspecten moeten aan bod komen bij de voorlichting over het al dan niet creëren van een neovagina?

Inleiding

Bij patiënten met MRK-syndroom en soms ook met AOS ontstaat vaak discussie over het wel of niet creëren van een neovagina en de methode die daarbij de voorkeur zou hebben. Zowel een niet operatieve als operatieve behandeling is mogelijk.

In het focusgroepgesprek kwam duidelijk naar voren dat informatie over de aandoening en de verschillende behandelmogelijkheden in het verleden beperkt gegeven werd.

Vrouwen voelden zich hierdoor tekort gedaan.

Onderbouwing en overwegingen

Congenitale aplasie van de vagina is een zeldzame afwijking. Vaak is de aplasie van de vagina gerelateerd aan MRK-syndroom en ondiepe vagina aan het AOS, alhoewel klinisch het onderscheid tussen beide vagina afwijkingen vaak niet te maken is.

Het verzoek van een patiënte om een functionele vagina te krijgen of te (laten) maken is vaak gebaseerd op de wens tot het kunnen hebben van intravaginale coïtus. Soms kan ook het gevoel als vrouw (zonder vagina) incompleet te zijn aan die wens ten grondslag liggen.

In geval van agenesie van de vagina zal de behandelaar, wanneer de patiënte haar vagina wil (laten) construeren, in eerste instantie de medisch technische aspecten van het operatief dan wel niet operatief creëren van een neovagina bespreken. Ook worden dan de voor- en nadelen van de verschillende methoden nader toegelicht. Na deze “technische” informatie volgt een proces, waarbij de behandelaar samen met de patiënte steeds opnieuw de gevolgen van de aandoening vanuit psychosociaal en seksuologisch perspectief de revue laat passeren. Zo ontstaat er soms een spanningsveld tussen de uitdrukkelijke wens van de patiënte een neovagina te willen hebben of te (laten) maken - in de hoop daarmee “volledig en normaal” vrouw te zijn of te worden - versus de wetenschap dat de vrouw de diagnose levenslang met zich mee zal dragen. Ook is expliciete aandacht voor seksualiteit, eigen seksuele ontwikkeling en waarden en normen inzake seksueel gedrag (zoals de gedachte seks is coïtus) onontbeerlijk. In deze fase kan lotgenotencontact zeer steunend zijn en de vrouw aanzetten haar

waarden en normen inzake seksualiteit onder de loep te nemen en eventueel bij te stellen.

Tevens dient de behandelaar te bespreken dat de uitkomst van de behandeling niet kan worden afgemeten aan de gemeten diepte van de vagina, die de patiënte / vrouw gecreëerd heeft of die operatief is aangelegd. Immers deze anatomische diepte hoeft lang niet altijd overeen te komen met de fysiologische diepte, dat wil zeggen de diepte van de vagina tijdens seksuele opwindings. Tot slot is er tijdens de counseling van vrouwen met MRK syndroom of AOS uiteraard ook aandacht voor de ongewenste infertiliteit, met andere woorden het feit dat de vrouw zelf geen zwangerschap zal kunnen dragen. De mogelijkheid van adoptie en draagmoederschap kunnen zo besproken worden.

Aanbeveling

Bespreek bij agenesie van de vagina de medische, psychosociale en seksuele aspecten van het al dan niet creëren van een neovagina.

3.1.2 Als de indicatie gesteld is, welke methoden kunnen dan worden toegepast?

Inleiding

In de praktijk blijken er diverse methoden te worden toegepast voor het creëren van een neovagina. Welke methode het meest succesvol is om een neovagina te (laten) maken is onvoldoende bekend.

Korte beschrijving van de operatieve technieken

Eerst volgt hier een korte beschrijving van de operatietechnieken. De uitkomsten van de technieken worden besproken in de samenvatting van de literatuur. Bij de *methode Frank* wordt op onbloedige wijze door pressie op de blindeindigende vagina met een

vaginastaaf (pelote), volgens een bepaald schema, de schede “opgerekt” tot een functionele vagina.

De *methode van Vecchietti* is een operatieve variant op de methode van Frank. Hierbij wordt laparotomisch of laparoscopisch een draadgeleider tussen blaas en rectum ingebracht. Aan de buitenkant wordt tegen het vestibulum vaginae een “olijf” aan de draden bevestigd. De draden worden bevestigd aan een retractor op de buikwand, die dagelijks wordt aangedraaid. Binnen 7 tot 8 dagen kan met deze methode een neovagina worden gecreëerd. Postoperatief is pelote (na)behandeling door de vrouw zelf noodzakelijk om verlittekening en strictuur van de neovagina te voorkomen en zo de neovagina op lengte te houden. Ook kan dat, naar voorkeur van de vrouw, met coïtus worden bewerkstelligd. In Nederland wordt deze procedure tegenwoordig enkel nog laparoscopisch uitgevoerd.

Daarnaast zijn er veel technieken waarbij transplantaten worden gebruikt. De meest bekende is de *McIndoe methode*. Hierbij wordt een holte tussen urethra, blaas en rectum geprepareerd. Deze wordt bekleed met een split skin graft, gedrapeerd rond een pelote.

Bij de methode die het meest bekend geworden is door *Davydov*, wordt gebruik gemaakt van een schuifplastic van peritoneum. Een holte wordt geprepareerd tussen urethra, blaas en rectum. Via een laparotomie of laparoscopie wordt peritoneum gemobiliseerd in het diepste punt van het kleine bekken. Dit peritoneum wordt gebruikt als bekleding van de neovagina. Dit heeft als voordeel dat er ten slotte een volkomen normale vagina ontstaat, die ook met de hormonale cyclus mee reageert.

Samenvatting van de literatuur

In de literatuur worden diverse technieken (operatief en niet operatief) en de uitkomst daarvan beschreven. Engelstalige studies die meer dan één casus beschreven en objectieve en subjectieve uitkomstmaten rapporteerden van de op dit moment in Nederland gangbare technieken werden geselecteerd (zie evidence tabel, bijlage 2). Er zijn geen prospectieve studies verricht waarin effectiviteit en veiligheid van wezenlijk verschillende methoden met elkaar worden vergeleken. Slechts in 2 studies werden de uitkomsten van 2 verschillende operatiemethoden beschreven: Davydov versus Vecchietti bij 80 patiënten met MRK-syndroom (Bianchi, Frontino, Ciappina, Restelli, &

Fedele, 2011) en Vecchietti versus McIndoe bij 11 patiënten met MRK-syndroom. (Fedele, Frontino, Motta, Restelli, & Candiani, 2010) Bianchi et al. deden een retrospectieve studie naar 40 patiënten die geopereerd werden volgens de Vecchietti methode en 40 patiënten volgens de methode van Davydov. Twaalf maanden na de ingreep werd de Female Sexual Function Index (FSFI), de lengte, breedte en epithelialisatie van de vagina geëvalueerd. Er waren geen intraoperatieve complicaties, de ingreep duurde beduidend langer in de Davydov groep: 134 ± 24 minuten versus $30 \pm 9,6$ minuten in de Vecchietti groep. Twaalf maanden postoperatief was de gemiddelde lengte van de vagina na de methode van Davydov groter (8,5 cm versus 7,5 cm) dan na de methode van Vecchietti ($p=0,008$). De breedte van de vagina was vergelijkbaar namelijk 2,8 cm. Er werd geen verschil in FSFI-scores gevonden tussen beide groepen. Fedele et al. deden retrospectief onderzoek en vergeleken de resultaten van twee patiënten met MRK-syndroom die een ingreep volgens McIndoe hadden ondergaan met negen patiënten met MRK-syndroom die een ingreep volgens Vecchietti hadden ondergaan. Deze vrouwen hadden allen een pelvien gelegen nier (bekkennier). De anatomische resultaten werden vergeleken maar er konden geen verschillen worden aangetoond, mogelijk vanwege het kleine aantal casus.

Twee andere vergelijkende studies werden geëxcludeerd, omdat daarin twee varianten van de operatietechniek volgens Vecchietti werden vergeleken (Fedele 2006; $n=26$; Brucker 2008; $n=101$). (Brucker et al., 2008; Fedele et al., 2006)

De uitkomstmaten zijn in de meer recente studies duidelijk(er) gedefinieerd, waarbij een onderscheid gemaakt wordt tussen een objectieve (gemeten lengte van de vagina) en een subjectieve maat (seksueel functioneren). De laatste jaren wordt voor deze laatste uitkomstmaat een gestandaardiseerde vragenlijst gebruikt (Female Sexual Function Index = FSFI) waarvoor "normaal waarden" op basis van uitkomsten van scores bij vrouwen die geboren zijn met een vagina beschikbaar zijn. Opvallend is dat er in al deze onderzoeken nauwelijks tot geen aandacht is voor een eventuele verandering in algemeen welbevinden na operatie. (Klinge et al., 2003; Liao, Conway, Ismail-Pratt, Bikoo, & Creighton, 2011)

Technieken

Methode Frank

Er werd één prospectieve observationele studie gevonden, waarin 18 vrouwen met MRK-syndroom en 8 vrouwen met CAOS een programma volgden voor vaginale dilatatie, gecoördineerd door een verpleegkundige met ondersteuning van een klinisch psycholoog. Eenentwintig vrouwen (81%) completeerden het programma (30 minuten pelotegebruik per dag). De behandeling werd als geslaagd beoordeeld als de patiënte een maat 3 pelote (14 x 3 cm) kon inbrengen of geen beperkingen ervaarde bij de coïtus. De gemiddelde duur tot completeren van de behandeling was 5.2 maanden (4.2 – 7.3 maanden). De lengte van de vagina nam toe van 3.6 ± 2.3 cm tot 7.0 ± 3.5 cm. Veranderingen op psychoseksueel vlak werden gescoord met het "Multidimensional Sexuality Questionnaire" (MSQ). Er werd een toename van de seksuele tevredenheid en een afname van seksuele depressie gevonden, echter alleen voor de CAOS vrouwen was dit significant (Ismail-Pratt, Bikoo, Liao, Conway, & Creighton, 2007).

In twee case series werden 32 en 69 vrouwen met vaginale agenesie behandeld met pelote therapie en werd de therapie succesvol beschouwd op basis van anatomie of seksuele tevredenheid. De slagingspercentages lagen hier rond de 80%. (Bach, Glanville, & Balen, 2011; Gargollo et al., 2009)

Overige retrospectieve studies hebben het succes van de therapie slechts beoordeeld op basis van de vaginalengte (Makinoda et al., 1996; Mizia, Bennett, Dudley, & Morrisey, 2006; Robson & Oliver, 2000). Patiënten bij wie de methode van Frank niet succesvol was of die deze methode niet kozen, werden geopereerd.

De nadelen van de methode Frank zijn beschreven in case reports en betreffen relaps van de neovagina (Christopoulos, Cutner, Vashisht, & Creighton, 2011; Fedele, Frontino, Motta, & Peruzzi, 2011; Schaffer, Fabricant, & Carr, 2002) en vaginatop necrose. (Bellati et al., 2009) Daarnaast kan de patiënte pijn en vaginaal bloedverlies ervaren tijdens de behandeling (Gargollo et al., 2009; Ismail-Pratt et al., 2007). De aanwezigheid van een seksuele relatie lijkt uit meerdere studies een positief effect te hebben op het slagen van de behandeling (Ismail-Pratt et al., 2007; Robson & Oliver, 2000).

Methode van Vecchiatti

Er werd één prospectieve studie gevonden waarin 101 vrouwen een laparoscopische Vecchiatti procedure ondergingen. Binnen deze groep worden 3 verschillende methoden onderzocht (met conventionele instrumenten, met vesicorectale tunneling en conventionele instrumenten en met tunneling en nieuwere instrumenten). De gemiddelde bereikte lengte van de neovagina is 8 – 10,5 cm. Het percentage van de

vrouwen dat geslachtsgemeenschap heeft, ligt tussen 50 – 100%, en is door een grote *loss to follow-up* en soms het ontbreken van een partner een onbetrouwbare inschatting.(Brucker et al., 2008) Andere retrospectieve studies tonen anatomische succespercentages tegen de 100% (anatomisch succes wordt gezien als een lengte van de neovagina \geq 6 cm, en/of toegankelijkheid voor 2 vingers). Het functionele/seksuele succes wordt in de studies gescoord als er sprake is van geslachtsgemeenschap naar tevredenheid of aan de hand van de FSFI. De studies laten goede scores zien: 97 – 98% tevredenheid(Fedele, Bianchi, Zanconato, & Raffaelli, 2000; Fedele et al., 2008) en FSFI-scores die vergelijkbaar zijn met een controle groep vrouwen (Csermely et al., 2011).

In deze studies worden ook enkele complicaties beschreven als: perforatie van de blaas met de naald en draden waar de “olijf” aan bevestigd is; perforatie van het rectum; introïtus; necrose; vaginale synecchiae; slippen en omdraaien van het tractie systeem; perineale pijn en decubitus op de buikhuid. Urineweginfecties en het perforeren van de blaas zijn de meest beschreven complicaties, rond de 5 – 10% (Brucker et al., 2008; Csermely et al., 2011; Fedele et al., 2000; Fedele et al., 2006; Fedele et al., 2008).

Transplantatie methoden: McIndoe en Davydov

Er zijn geen prospectieve studies of vergelijkende onderzoeken gedaan naar de McIndoe methode. Twee grotere retrospectieve studies (n= 201 en n= 86) rapporteerden in ongeveer 95% een diepte van de neovagina \geq 6 cm en tevredenheid over de geslachtsgemeenschap in ongeveer 70 – 90%.(Alessandrescu, Peltecu, Buhimschi, & Buhimschi, 1996; Klingele et al., 2003) Negenenzeventig procent (79%) van de vrouwen vond dat de kwaliteit van leven (QOL) was verbeterd en 55% ondervond een verbetering van het zelfbeeld (Klingele et al., 2003). Qua anatomische en functionele tevredenheid laten kleinere studies vergelijkbare resultaten zien.(Hojsgaard & Villadsen, 1995; Rock et al., 1983) Een nadeel van deze methode is dat er langdurige pelote nabehandeling nodig is. Daarnaast zijn er glijmiddelen nodig bij de coïtus, omdat de neovagina bekleed is met huid en er zijn littekens op de plaats waar de split skin graft “gehaald” is (bil of bovenbeen). Beschreven complicaties (enkele casus) van de McIndoe methode zijn: rectale perforatie; darmletsel; fistels (vesicovaginaal en rectovaginaal); infectie van de donorhuid en van de plaats waar de donorhuid vandaan komt; ongewild urineverlies en fecale incontinentie.(Alessandrescu et al., 1996; Hojsgaard & Villadsen, 1995; Klingele et al., 2003)

In een prospectieve observationele studie werden 32 patiënten gevolgd na een Davydov ingreep. De diepte van de neovagina was $6,3 \pm 1,25$ cm en de FSFI score verschilde niet significant met die van een steekproef van 50 vrouwen uit een norm populatie. In een retrospectieve vergelijkende studie werden 40 vrouwen die een Vecchietti ingreep hadden ondergaan vergeleken met 40 vrouwen die een Davydov-procedure hadden ondergaan. Er werd geen verschil gevonden in anatomische en functionele uitkomsten. (Bianchi et al., 2011) Er zijn echter ook nadelen verbonden aan deze ingreep: het is een grote ingreep waarbij langdurige nabehandeling met pelotes nodig is. Complicaties die beschreven worden zijn: beschadiging van blaas, ureter en rectum en fistelvorming (Bianchi et al., 2011; Dargent et al., 2004; Giannesi et al., 2005)

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de verschillende in Nederland toegepaste methoden vergelijkbaar goede anatomische en functionele resultaten geven.</p> <p><i>Evidence level C, (Alessandrescu et al., 1996; Bianchi et al., 2011; Brucker et al., 2008; Klingele et al., 2003)</i></p>
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat de complicatierisico's bij operatieve ingrepen groter zijn dan de risico's bij behandeling volgens de methode Frank.</p> <p><i>Evidence level C, (Alessandrescu et al., 1996; Bianchi et al., 2011; Brucker et al., 2008; Christopoulos et al., 2011; Fedele et al., 2011; Hojsgaard & Villadsen, 1995; Klingele et al., 2003; Schaffer et al., 2002)</i></p>
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Overwegingen

Een functionele vagina kan op een natuurlijke manier gecreëerd worden door regelmatig "vaginaal" gemeenschap te hebben. In de literatuur zijn hierover geen resultaten beschreven. Men mag aannemen dat er nauwelijks complicaties optreden. Mogelijk kan

een vaginatopprolaps op langere termijn gezien worden naar analogie van de complicaties bij de methode Frank.

Indien gekozen wordt voor een operatieve behandeling wordt de methode die in eerste instantie wordt aangeboden waarschijnlijk bepaald door de expertise van de behandelende gynaecoloog en/of plastisch chirurg. Het is onduidelijk in hoeverre een behandelaanbod gebaseerd is op een vergelijking tussen de uitkomst en mogelijke complicaties van een specifieke methode. Of de patiënte kan meebeslissen over welke methode haar voorkeur heeft, zal afhankelijk zijn van de mate waarin zij informatie en overzicht heeft over de verschillende behandelmethodes, de uitkomst en mogelijke complicaties. Het is aanbevelingswaardig operatieve behandelingen in een centrum te laten plaatsvinden waar gaandeweg over de jaren veel expertise wordt opgebouwd.

Het gebruik van colon bij het creëren van een neovagina bij MRK-syndroom en AOS is niet aan te bevelen gezien het feit dat postoperatief stenose van de introitus kan optreden. Ook zal de geïmplanteerde darm steeds mucus creëren en soms aanleiding zijn voor het ontwikkelen van een “diversion colitis” - een chronisch probleem van riekende vaginale afscheiding en soms pijn – of een carcinoom (Gargollo et al., 2009).

Tot slot wordt opgemerkt dat het lastig blijkt de uitkomst “verschil in seksuele tevredenheid na behandeling” in de beschikbare studies te achterhalen. De studiepopulaties zijn zeer heterogeen (verschillende aandoeningen, eerdere behandelingen) en in de onderzochte populaties hebben niet alle vrouwen een seksuele relatie of zijn niet alle vrouwen seksueel actief voor en na behandeling. Het meten van seksueel functioneren voor en na de behandeling wordt beïnvloed doordat coïtus niet lukt; dit geldt zowel voor de uitkomsten van het "algemeen vragen" als de FSFI.

Aanbevelingen

De methode van Frank of de “natuurlijke” methode verdient de voorkeur voor het creëren van een neovagina.

Indien de methode van Frank onvoldoende effectief blijkt en een operatie wordt overwogen,

moet de patiënte worden verwezen naar een centrum met expertise en voldoende volume.

3.2 Gonadectomie

3.2 Wanneer is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?

Samenvatting van de literatuur

Deze paragraaf benoemt kort de belangrijkste overwegingen inzake het verrichten van een gonadectomie bij patiënten met primaire amenorroe. Het gedetailleerd behandelen van dit onderwerp valt buiten deze richtlijn. Voor meer informatie wordt verwezen naar hoofdstuk 5 van de multidisciplinaire richtlijn 'Genetisch onderzoek bij disorders of sex development (DSD)'.

Er zijn twee medische indicaties voor het verwijderen van de gonaden bij patiënten met een primaire amenorroe:

- als er sprake is van een verhoogd risico op kiemceltumoren
- als er sprake is van virilisatie van de patiënte

In het algemeen kan worden gesteld dat bij patiënten met een primaire amenorroe bij wie Y-materiaal aantoonbaar is, het risico op kiemceltumoren is verhoogd. Voorbeelden van patiënten met een verhoogd risico op kiemceltumoren zijn de diverse 46,XY en 46,XX/46,XY DSD's. Een belangrijke uitzondering is CAOS, waarbij het tumorrisico nauwelijks verhoogd lijkt. (Cools, Drop, Wolffenbuttel, Oosterhuis, & Looijenga, 2006) De data zijn beperkt en gebaseerd op de pathologische beoordeling van preventief verwijderde testes. Het risico lijkt opvallend hoger bij PAOS (12 van de 80 patiënten = 15%) (Ahmed et al., 2000; Cools et al., 2005; Muller, 1984) dan in CAOS (1 van de 120 patiënten = 0,8%) (Ahmed et al., 2000; Cassio et al., 1990; Cools et al., 2005; Gourlay et al., 1994; Manuel, Katayama, & Jones, Jr., 1976; Muller, 1984) Er is weinig bekend over het postpuberale risico op tumorontwikkeling. In een recente case-series en literatuur review wordt het risico op maligne testes tumoren bij volwassenen met CAOS berekend op 14%. (Deans, Creighton, Liao, & Conway, 2012) De auteurs stellen dat dit zowel een

onder- als overschatting kan zijn. Het tijdstip voor het verrichten van een gonadectomie is in discussie, maar wordt vooralsnog wel na de puberteit geadviseerd.(Fritz & Speroff L., 2011)

Het risico op een gonadale kiemceltumor bij patiënten met turnersyndroom is afhankelijk van de aan/afwezigheid van Y-chromosomaal materiaal.(Bondy, 2007; Wolff, Van Dyke, & Powell, 2010) Bij aanwezigheid van Y-materiaal is het tumorrisico verhoogd en is gonadectomie aangewezen, ook als er geen sprake is van virilisatie. Vervolgonderzoek naar mozaïek aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal is daarom bij patiënten met turnersyndroom geïndiceerd. Hiervoor is het onderzoek van voorkeur momenteel FISH-onderzoek met een TSPY-probe op wangslimvlies. Bij afwezigheid van Y-materiaal is het tumorrisico laag (1%) en is gonadectomie niet geïndiceerd.

De tweede indicatie voor het verwijderen van de gonaden is het optreden van virilisatie. In de praktijk zullen de meeste fenotypisch vrouwelijke patiënten bij wie virilisatieverschijnselen optreden, zoals bij het PAOS, al verwezen zijn naar de kinderendocrinoloog voor de leeftijd waarop een primaire amenorroe wordt gediagnosticeerd.

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij CAOS is er lijkt er ondanks de aanwezigheid van een Y-chromosoom nauwelijks een verhoogd risico (0,8%) op de ontwikkeling van een maligne testestumor tot de puberteit voltooid is. De grootte van het risico op volwassen leeftijd is onduidelijk, maar wordt hoger geschat (14%).</p> <p><i>Evidence level C, (Cools et al., 2006; Deans et al., 2012)</i></p>
Niveau 3	<p>Bij PAOS is het tumorrisico duidelijk verhoogd.</p> <p><i>Evidence level C, (Cools et al., 2006)</i></p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met turnersyndroom en aanwezigheid van Y-materiaal is het</p>

	tumorrisico verhoogd.
--	-----------------------

	<i>Evidence level C, (Bondy, 2007; Wolff et al., 2010)</i>
--	------------------------------------------------------------

Overwegingen

Tot op heden gaat de discussie in de wetenschappelijke literatuur over het uitstellen van de gonadectomie tot na de puberteit. Over het risico van het volledig achterwege laten van gonadectomie is weinig bekend.(Pleskacova et al., 2010; Deans et al., 2012)} Een voordeel van het in situ laten van de gonaden kan zijn dat hormoonbehandeling dan niet noodzakelijk is. Echter, dit argument afgewogen tegen een onbekend tumorrisico maakt dat de werkgroep geen uitspraak kan doen over het wel dan niet noodzakelijk zijn van een gonadectomie in de gegeven situaties.

Uit onderzoek naar het ontstaan van kiemceltumoren bij patiënten met DSD en naar het onderscheid tussen een vertraagde rijping van kiemcellen enerzijds en de aanwezigheid van een kiemceltumor anderzijds, blijkt dat het mogelijk is om met behulp van een gonadaal biopt een inschatting te maken van het tumorrisico.(Cools et al., 2005; Cools et al., 2006; Cools, Looijenga, Otten, Wolffenbuttel, & Drop, 2008; Hersmus et al., 2008). Dit zou betekenen dat op basis van een gonadebiopsie soms terughoudendheid met een gonadectomie gerechtvaardigd is.(Cools et al., 2008) De representativiteit van het biopt bij een kind met DSD kan echter onvoldoende zijn. Hierdoor is de klinische toepasbaarheid momenteel nog gering.

Aanbevelingen

Na het stellen van de volgende diagnoses wordt, vanwege het risico op maligniteit, overgegaan tot gonadectomie:

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Primaire amenorroe met aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal (PAOS en mozaïekvormen van turnersyndroom) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

In het geval van de diagnose CAOS kan men overgaan tot gonadectomie of dit uitstellen tot de jong-volwassen leeftijd.

3.3 Hormoonbehandeling

3.3 Wanneer is hormoonbehandeling geïndiceerd?

Er is onduidelijkheid over hormoonbehandeling. Richtlijnen waarin beschreven wordt wanneer patiënten met een primaire amenorroe in aanmerking komen voor hormoonbehandeling ontbreken. Ook de vormen van hormoonbehandeling die gebruikt kunnen worden zijn onduidelijk.

Onderbouwing

Puberteitsinductie

Na afronding van de diagnostiek dienen jonge vrouwen met een primaire amenorroe op basis van niet functionerende gonaden of een niet functionerende aansturing van de gonaden te starten met hormoonbehandeling, teneinde de puberteit te induceren en de botopbouw te bevorderen. (Oostdijk, Grote, de Muinck Keizer-Schrama, & Wit, 2008) Dit geldt vooral voor de patiënten met gonadale dysgenese en turnersyndroom. Echter, dit geldt niet voor patiënten met het MRK-syndroom en het CAOS zolang de gonaden niet verwijderd zijn, want bij deze patiënten zijn er hormonaal functionerende gonaden, waardoor zij een spontane puberteit doormaken.

Als patiënten met turnersyndroom erg klein voor hun leeftijd zijn en er nog groei mogelijkheid is (skeletleeftijd op basis van handwortelfoto) kan voorafgaand aan oestrogenensuppletie, gestart worden met groeihormoon behandeling. (Oostdijk et al., 2008) Voor de oestrogensuppletie-therapie wordt volgens een landelijk vigerend protocol, (Nederlandse Groeistichting en de Adviesgroep Groeihormoon van de NVK, 1999) gestart met het natuurlijke E2 (17 β -oestradiol, oraal of transdermaal) of met EE (ethinyloestradiol). Belangrijk is met zeer lage doses te starten teneinde de groeischijven niet te snel te laten sluiten en een afwijkende mammaontwikkeling te voorkomen. (Fritz &

Speroff L., 2011) In 4 jaar kan jaarlijks de dosering van de oestrogenensuppletie langzaam verhoogd worden, en na 12 tot 24 maanden aangevuld worden met elke maand gedurende 10-14 dagen een progestativum, teneinde bij aanwezigheid van een uterus een onttrekkingsbloeding te induceren en complete ontwikkeling van borstcontour en tepels te bewerkstelligen. Nadat de patiënte uitgegroeid is, kan overgestapt worden op een sequentieel gecombineerd hormonaal suppletie preparaat.

Osteoporose

Langdurig tekort aan oestrogenen, ongeacht de oorzaak hiervan, kan het risico op osteoporose doen toenemen.(Amarante, Vilodre, Maturana, & Spritzer, 2011; Bachelot et al., 2010) Bij het voorkómen van osteoporose kunnen de volgende interventies overwogen worden: voldoende lichaamsbeweging, voldoende calcium inname, oestrogeen- en progesteronsuppletie, gebruik van bisfosfonaten en fluoride.(CBO richtlijn, 2011)

Cardiovasculair risico

Vrouwen met prematuur ovarieel falen hebben een verhoogd risico op vroegtijdige endotheeldisfunctie en daarmee op cardiovasculaire aandoeningen.(van der Schouw, van der Graaf, Steyerberg, Eijkemans, & Banga, 1996) Er zijn aanwijzingen dat oestrogeensuppletie dit risico mogelijk vermindert.(Kalantaridou et al., 2006) Er zijn geen lange termijn studies bekend.

Beperkt libido/welbevinden

Gebrek aan oestrogeen en androgenen kan het libido en het welbevinden beperken, waardoor problemen kunnen ontstaan in psychosociale en seksuele ontwikkeling.(Burger, 2001; Singer, Mann, Hunter, Pitkin, & Panay, 2011; van der Stege et al., 2008) Of suppletie van deze hormonen het welzijn of libido verbetert is onduidelijk, maar suppletie heeft wel een positief effect op de dervingsklachten, zoals vaginale droogheid, opvliegers en slaapstoornissen en hiermee ook een indirect effect op de seksualiteit.

Risico op endometriumcarcinoom

Bij intact endometrium en langdurige (endogene) oestrogeenexpositie neemt het risico op endometriumcarcinoom toe indien er nooit progestageenexpositie is. Het progesteron

voorkomt maligne ontaarding bij continue oestrogene stimulatie van het endometrium. Dit is onderzocht bij vrouwen met normogonadotrope normo-oestrogene anovulatie (o.a. PCOS). (Fearnley, Marquart, Spurdle, Weinstein, & Webb, 2010; Giudice, 2006) Studies over hoe vaak en hoe lang er progestagenen moeten worden gegeven ontbreken.

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat langdurig tekort aan oestrogenen, ongeacht de oorzaak hiervan, het risico op osteoporose kan doen toenemen.</p> <p><i>Evidence level B, (Bachelot et al., 2010)</i></p> <p><i>Evidence level B, (Amarante et al., 2011)</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met prematuur ovarieel falen een verhoogd risico op vroegtijdige endotheeldisfunctie en daarmee op cardiovasculaire aandoeningen hebben.</p> <p><i>Evidence level B, (van der Schouw et al., 1996)</i></p> <p>Er zijn aanwijzingen dat oestrogenensuppletie dit risico mogelijk vermindert</p> <p><i>Evidence level C, (Kalantaridou et al., 2006)</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met zeer lage oestrogeen en androgeen serumconcentraties vaker stoornissen hebben in de sociale en seksuele ontwikkeling.</p> <p><i>Evidence level B, (Davis, 2001; Nathorst-Boos, von, & Carlstrom, 1993; Sherwin, 1988)</i></p>
Niveau 4	<p>Suppletie met oestrogenen induceert de puberteit bij gonadale dysgenese.</p>

Overwegingen

Niet bij alle patiënten met een primaire amenorroe is het nodig om hormoonbehandeling te overwegen. Deficiëntie is niet altijd de oorzaak van de amenorroe en niet iedere deficiëntie gesuppleerd hoeft te worden. Toch zijn er veel hormonen die op verschillende organen aangrijpen en zodoende wel in die overweging dienen te worden betrokken. Oestrogenen zorgen niet alleen voor de puberteitsontwikkeling, maar ook voor opbouw van het endometrium en de osteogenese. Er zijn risico's verbonden aan hormoonbehandeling (bijvoorbeeld tromboserisico bij specifieke patiënten) waardoor argumenten voor en tegen voor iedere patiënte goed moeten worden afgewogen.

Aanbevelingen

Geef meisjes met een primaire amenorroe op basis van een niet voorbijgaande hypo-oestrogene status oestrogenensuppletie teneinde de puberteit te induceren.

Geef in het geval van volledige puberteitsinductie naast oestrogenen geen progestagenen in de eerste 12 tot 24 maanden van de behandeling met het oog op een normale (vorm)ontwikkeling van de mammae, tenzij er eerder spontaan vaginaal bloedverlies optreedt.

In het geval van oestrogenensuppletie bij een (vrijwel) volledige puberteitsontwikkeling kunnen direct cyclisch progestagenen worden toegevoegd.

Begin bij inductie met een zeer lage dosering oestrogenen (minder dan 5 microgram EE per dag). Het tempo van ophogen tot de volledige suppletiedosis dient geïndividualiseerd te worden over een periode van 2 tot 3 jaar.

Overweeg bij een te verwachten kleine lichaamslengte in het geval van turnersyndroom, tevens behandeling met groeihormoon. (Nederlandse Groeistichting en de Adviesgroep

Groeihormoon van de NVK, 1999)

Houd bij een chronisch hypo-oestrogene status rekening met een verhoogd risico op osteoporose en cardiovasculaire complicaties.

Dien bij aanwezigheid van endometrium en continue oestrogenenexpositie cyclisch progestagenen toe om het risico op endometrium carcinoom niet te laten toenemen. De eerste 12 tot 24 maanden kan hiervan worden afgezien.

Literatuur

Ahmed, S. F., Cheng, A., Dovey, L., Hawkins, J. R., Martin, H., Rowland, J. et al. (2000). Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 85, 658-665.

Alessandrescu, D., Peltecu, G. C., Buhimschi, C. S., & Buhimschi, I. A. (1996). Neocolpoptosis with split-thickness skin graft as a surgical treatment of vaginal agenesis: retrospective review of 201 cases. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 175, 131-138.

Amarante, F., Vilodre, L. C., Maturana, M. A., & Spritzer, P. M. (2011). Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Braz.J Med.Biol.Res.*, 44, 78-83.

Bach, F., Glanville, J. M., & Balen, A. H. (2011). An observational study of women with mullerian agenesis and their need for vaginal dilator therapy. *Fertil.Steril.*, 96, 483-486.

Bachelot, A., Chakhtoura, Z., Samara-Boustani, D., Dulon, J., Touraine, P., & Polak, M. (2010). Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int.J Pediatr.Endocrinol.*, 2010.

Bellati, F., Calcagno, M., Pastore, M., Maffucci, D., Celentano, C., Boni, T. et al. (2009). Vaginal apex necrosis following use of the Frank method of dilation for vaginal agenesis due to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Int.J.Gynaecol.Obstet.*, 107, 254.

Bianchi, S., Frontino, G., Ciappina, N., Restelli, E., & Fedele, L. (2011). Creation of a neovagina in Rokitansky syndrome: comparison between two laparoscopic techniques. *Fertil.Steril.*, 95, 1098-1100.

Bondy, C. A. (2007). Turner syndrome study group. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 92, 10-25.

Brucker, S. Y., Gegusch, M., Zubke, W., Rall, K., Gauwerky, J. F., & Wallwiener, D. (2008). Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchiotti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil.Steril.*, 90, 1940-1952.

Burger, H. G. (2001). Physiological principles of endocrine replacement: estrogen. *Horm.Res.*, 56 Suppl 1, 82-85.

Cassio, A., Cacciari, E., D'Errico, A., Balsamo, A., Grigioni, F. W., Pascucci, M. G. et al. (1990). Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol.(Copenh)*, 123, 416-422.

CBO richtlijn (2011). Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie.
www.cbo.nl/Downloads/1318/Definitieve%20richtlijn%2028-04-2011.pdf

Christopoulos, P., Cutner, A., Vashisht, A., & Creighton, S. M. (2011). Laparoscopic sacrocolpopexy to treat prolapse of the neovagina created by vaginal dilation in Rokitansky syndrome. *J.Pediatr.Adolesc.Gynecol.*, *24*, e33-e34.

Cools, M., Drop, S. L., Wolffenbuttel, K. P., Oosterhuis, J. W., & Looijenga, L. H. (2006). Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr.Rev.*, *27*, 468-484.

Cools, M., Looijenga, L. H. J., Otten, B. J., Wolffenbuttel, K. P., & Drop, S. L. S. (2008). Genetische basis, terminologie en het risico voor de ontwikkeling van kiemceltumoren bij stoornissen in de geslachtsontwikkeling. *Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, *76*, 92-104.

Cools, M., van, A. K., Kersemaekers, A. M., Boter, M., Drop, S. L., Wolffenbuttel, K. P. et al. (2005). Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *90*, 5295-5303.

Csermely, T., Halvax, L., Sarkany, A., Jeges, S., Vizer, M., Bozsa, S. et al. (2011). Sexual function after modified laparoscopic Vecchietti's vaginoplasty. *J.Pediatr.Adolesc.Gynecol.*, *24*, 147-152.

Dargent, D., Marchiole, P., Giannesi, A., Benchaib, M., Chevret-Measson, M., & Mathevet, P. (2004). [Laparoscopic Davydov or laparoscopic transposition of the peritoneal colpopoiesis described by Davydov for the treatment of congenital vaginal agenesis: the technique and its evolution]. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, *32*, 1023-1030.

Davis, S. (2001). Testosterone deficiency in women. *J Reprod.Med.*, *46*, 291-296.

de Muinck Keizer-Schrama SM (2007). Introduction and management of puberty in girls. *Horm.Res.*, *68 Suppl 5*, 80-83.

Deans, R., Creighton, S. M., Liao, L. M., and Conway, G. S. (2012). Timing of Gonadectomy In Adult Women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS): Patient Preferences and Clinical Evidence. *Clinical Endocrinology*.

Fearnley, E. J., Marquart, L., Spurdle, A. B., Weinstein, P., & Webb, P. M. (2010). Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*, *21*, 2303-2308.

Fedele, L., Bianchi, S., Berlanda, N., Fontana, E., Bulfoni, A., & Borruto, F. (2006). Laparoscopic creation of a neovagina with the laparoscopic Vecchietti operation: comparison of two instrument sets. *Fertil.Steril.*, *86*, 429-432.

Fedele, L., Bianchi, S., Frontino, G., Fontana, E., Restelli, E., & Bruni, V. (2008). The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *198*, 377-6.

Fedele, L., Bianchi, S., Zanconato, G., & Raffaelli, R. (2000). Laparoscopic creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome: analysis of 52 cases. *Fertil.Steril.*, *74*, 384-389.

Fedele, L., Frontino, G., Motta, F., & Peruzzi, E. (2011). Davydov's Procedure for the Treatment of Neovaginal Prolapse in Rokitansky Syndrome. *J.Minim.Invasive.Gynecol.*, *18*, 503-506.

Fedele, L., Frontino, G., Motta, F., Restelli, E., & Candiani, M. (2010). Creation of a neovagina in Rokitansky patients with a pelvic kidney: comparison of long-term results of the modified Vecchietti and McIndoe techniques. *Fertil.Steril.*, *93*, 1280-1285.

Fritz, M. A. & Speroff L. (2011). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th edition, 438.

Gargollo, P. C., Cannon, G. M., Jr., Diamond, D. A., Thomas, P., Burke, V., & Laufer, M. R. (2009). Should progressive perineal dilation be considered first line therapy for vaginal agenesis? *J.Urol.*, *182*, 1882-1889.

- Giannesi, A., Marchiole, P., Benchaib, M., Chevret-Measson, M., Mathevet, P., & Dargent, D. (2005). Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum.Reprod.*, *20*, 2954-2957.
- Giudice, L. C. (2006). Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab*, *20*, 235-244.
- Gourlay, W. A., Johnson, H. W., Pantzar, J. T., McGillivray, B., Crawford, R., & Nielsen, W. R. (1994). Gonadal tumors in disorders of sexual differentiation. *Urology*, *43*, 537-540.
- Hersmus, R., de Leeuw, B. H., Wolffenbuttel, K. P., Drop, S. L., Oosterhuis, J. W., Cools, M. et al. (2008). New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *Mol.Cell Endocrinol.*, *291*, 1-10.
- Hojsgaard, A. & Villadsen, I. (1995). McIndoe procedure for congenital vaginal agenesis: complications and results. *Br.J.Plast.Surg.*, *48*, 97-102.
- Ismail-Pratt, I. S., Bikoo, M., Liao, L. M., Conway, G. S., & Creighton, S. M. (2007). Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum.Reprod.*, *22*, 2020-2024.
- Kalantaridou, S. N., Calis, K. A., Vanderhoof, V. H., Bakalov, V. K., Corrigan, E. C., Troendle, J. F. et al. (2006). Testosterone deficiency in young women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil.Steril.*, *86*, 1475-1482.
- Klinge, C. J., Gebhart, J. B., Croak, A. J., DiMarco, C. S., Lesnick, T. G., & Lee, R. A. (2003). McIndoe procedure for vaginal agenesis: long-term outcome and effect on quality of life. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *189*, 1569-1572.
- Liao, L. M., Conway, G. S., Ismail-Pratt, I., Bikoo, M., & Creighton, S. M. (2011). Emotional and sexual wellness and quality of life in women with Rokitansky syndrome. *Am.J.Obstet.Gynecol.*
- Makinoda, S., Nishiya, M., Sogame, M., Mikuni, M., Kojo, T., Fujino, T. et al. (1996). Non-grafting method of vaginal construction for patients of vaginal agenesis without functioning uterus (Mayer-Rokitansky-Kuster syndrome). *Int.Surg.*, *81*, 385-389.
- Manuel, M., Katayama, P. K., & Jones, H. W., Jr. (1976). The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *124*, 293-300.
- Mizia, K., Bennett, M. J., Dudley, J., & Morrissey, J. (2006). Mullerian dysgenesis: a review of recent outcomes at Royal Hospital for Women. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.*, *46*, 29-31.
- Muller, J. (1984). Morphometry and histology of gonads from twelve children and adolescents with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *59*, 785-789.
- Nathorst-Boos, J., von, S. B., & Carlstrom, K. (1993). Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom.Obstet.Gynaecol.*, *14*, 283-293.
- Nederlandse Groeistichting en de Adviesgroep Groeihormoon van de NVK (1999). Richtlijn Syndroom van Turner. www.nvk.nl.
www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenindicatoren/Richtlijnen/Turnersyndroomvan/tabid/370/language/nl-NL/Default.aspx
- Oostdijk, W., Grote, F. K., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., and Wit, J. M. (2008). Richtlijn Kleine lengte. www.nvk.nl.
www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenindicatoren/Richtlijnen/Kleinlengte/tabid/336/language/nl-NL/Default.aspx
- Pleskacova, J., Hersmus, R., Oosterhuis, J. W., Setyawati, B. A., Faradz, S. M., Cools, M. et al. (2010). Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev.*, *4*, 259-269.

Robson, S. & Oliver, G. D. (2000). Management of vaginal agenesis: review of 10 years practice at a tertiary referral centre. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.*, 40, 430-433.

Rock, J. A., Reeves, L. A., Retto, H., Baramki, T. A., Zacur, H. A., & Jones, H. W., Jr. (1983). Success following vaginal creation for Mullerian agenesis. *Fertil.Steril.*, 39, 809-813.

Schaffer, J., Fabricant, C., & Carr, B. R. (2002). Vaginal vault prolapse after nonsurgical and surgical treatment of MAAduerian agenesis. *Obstet.Gynecol.*, 99, 947-949.

Sherwin, B. B. (1988). Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect.Disord.*, 14, 177-187.

Singer, D., Mann, E., Hunter, M. S., Pitkin, J., & Panay, N. (2011). The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric.*, 14, 428-437.

van der Schouw, Y. T., van der Graaf, Y., Steyerberg, E. W., Eijkemans, J. C., & Banga, J. D. (1996). Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*, 347, 714-718.

van der Stege, J. G., Groen, H., van Zadelhoff, S. J., Lambalk, C. B., Braat, D. D., van Kasteren, Y. M. et al. (2008). Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.*, 15, 23-31.

Wolff, D. J., Van Dyke, D. L., & Powell, C. M. (2010). Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet.Med.*, 12, 52-55.

HOOFDSTUK 4 Counseling en begeleiding van patiënten met primaire amenorroe

Uitgangsvraag

- 4.1 *Welke aspecten zijn van belang in de counseling van een patiënte en haar ouders en op welke manier wordt psychologische ondersteuning bij voorkeur aangeboden?*

Inleiding

Primaire amenorroe kan verschillende oorzaken hebben zoals reeds beschreven in Hoofdstuk 1.5. Wanneer er sprake is van (onder andere) een congenitaal afwezig zijn van de baarmoeder en (een deel van) de vagina, heeft dit grote impact op de jonge vrouw. Horen dat de menstruatie uit zal blijven, gemeenschap hebben mogelijk niet vanzelfsprekend is en zelf zwanger worden niet mogelijk is, brengt een heel scala van emoties op gang. Het proces dat volgt is vergelijkbaar met een rouwproces: de jonge vrouw moet afstand doen van verwachtingen, dromen en ideeën over de toekomst en deze gaan bijstellen. Dit geldt uiteraard ook voor haar ouders, partner en andere gezinsleden. In hoeverre psychologische ondersteuning in dit proces noodzakelijk is, voor wie en in welke vorm is de vraag die in dit hoofdstuk aan de orde is.

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

Onderbouwing

Er is literatuuronderzoek verricht naar publicaties over het belang van counseling bij verschillende congenitale afwijkingen aan de vrouwelijke geslachtsorganen die gepaard kunnen gaan met het symptoom primaire amenorroe. Er is voornamelijk gezocht naar informatie over de psychosociale gevolgen van primaire amenorroe en het doel, het resultaat en de vorm waarin de counseling zou moeten worden aangeboden en wanneer

dat gewenst is. De relevante gevonden literatuur betrof voornamelijk patiënten met het MRK-syndroom.

Er zijn 4 relevante artikelen gevonden: een casestudie die het psychologische welbevinden van vrouwen met MRK-syndroom beschrijft in vergelijking met vrouwen zonder dit syndroom (Heller-Boersma, Schmidt, & Edmonds, 2009); een prospectieve follow-up studie van vrouwen met MRK-syndroom die deelnamen aan lotgenoten contact (Weijnenborg & ter Kuile, 2000); een model voor behandeling van de psychosociale gevolgen voortkomend uit de diagnose MRK-syndroom (Heller-Boersma, Edmonds, & Schmidt, 2009) en een RCT waarin het resultaat van dit behandelmodel bij vrouwen met MRK-syndroom onderzocht is (Heller-Boersma, Schmidt, & Edmonds, 2007).

Samenvatting van de literatuur

1. Psychosociale gevolgen van MRK-syndroom

In het artikel van Heller Boersma (Heller-Boersma et al., 2009) worden de resultaten beschreven van een tot nu toe ongepubliceerd systematisch review van de publicaties over de psychologische gevolgen van de diagnose MRK-syndroom en de eventuele behandeling ervan. De bevindingen uit 24 relevante artikelen (waarin ook 2 publicaties resulterend uit de search voor dit hoofdstuk) kunnen als volgt worden samengevat:

- Direct na de diagnose kan een breed scala aan emotionele reacties op gang komen, van enerzijds positieve reacties (opluchting, vechtlust) en anderzijds meer negatieve reacties (zoals shock, verwarring, angst, depressie en suïcidaliteit, gevoelens van isolatie, schaamte of schuld, ontkenning). Sommige auteurs hebben opgemerkt dat veel vrouwen niet in staat blijken te zijn alle informatie die bij het moment van diagnose gegeven wordt - ondanks vaak zorgvuldige uitleg over de aard en de gevolgen van de diagnose - te bevatten waardoor diverse misverstanden kunnen ontstaan.
- In de hiernavolgende periode zijn de gevolgen van de diagnose voor het seksueel functioneren en reproductieve vermogen van de vrouw een ernstige bedreiging voor het gevoel van zelfwaardering, wat kan leiden tot problematiek

en verwarring over het eigen lichaam, de genderidentiteit en over sociale en seksuele rollen. Hierdoor kunnen negatieve gedachten over zichzelf resulteren in een gevoel mislukt, minderwaardig of niet de moeite waard te zijn om van te houden.

- De behandeling, zoals dilatatie op operatie, wordt vaak als schaamtevol ervaren, wat de negatieve gedachten kan onderhouden en zelfs versterken. Het operatief creëren van een neovagina kan resulteren in enige verbetering, maar het is niet vanzelfsprekend een oplossing voor het negatieve zelfbeeld dat kan ontstaan na de diagnose. Vooral het onvruchtbaar zijn kan blijvend gevolgen hebben voor de zelfwaardering.
- Veel vrouwen lijken de potentiële bedreiging van hun vrouwelijke identiteit onder controle te houden door inadequate copingstrategieën te gebruiken.
- Er is consensus in de verschillende publicaties over het belang van psychosociale steun en/of behandeling, maar er wordt slechts zelden aangegeven wat deze interventies zouden kunnen of moeten inhouden.

De resultaten van de twee onderzoeken over behandeling die op basis van de search relevant bleken, bevestigen dat het algemeen welbevinden bij vrouwen met MRK-syndroom verlaagd is ten opzichte van vrouwen uit een normale populatie, onafhankelijk van het meetmoment en het aantal jaren dat verstreken is na het stellen van de diagnose. De hoogte van de scores bereikt echter niet het niveau van poliklinische psychiatrie patiënten ((Weijnenborg & ter Kuile, 2000)(N=17); (Heller-Boersma et al., 2009)(N=66).

Conclusie

Niveau 3	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat de diagnose MRK-syndroom geassocieerd is met verminderd algemeen welbevinden.</p> <p><i>Evidence level B, (Heller-Boersma et al., 2009; Weijnenborg & ter Kuile, 2000)</i></p>
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

II. Het doel, het resultaat en de vorm van counseling en eventuele behandeling

In de literatuur wordt regelmatig aangegeven dat psychosociale steun en begeleiding aan te raden is voor vrouwen bij wie de diagnose MRK-syndroom is gesteld. Er zijn echter geen publicaties gevonden waarin wordt aangegeven of voor alle vrouwen bij wie deze diagnose gesteld wordt, begeleiding geïndiceerd is.

Wat de begeleiding zelf betreft wordt in het onderzoek van Weijnenborg et al. het resultaat beschreven van gestructureerd lotgenotencontact in een groep waarbij zeven tweewekelijkse bijeenkomsten werden georganiseerd. (Weijnenborg & ter Kuile, 2000) Belangrijke onderwerpen werden systematisch besproken zoals: hoe werd de diagnose gesteld, wat was je reactie, die van je ouders en eventueel die van anderen? Hoe is het na het moment van het stellen van de diagnose met je gegaan? Heeft de diagnose effect op je gevoel van vrouw zijn? Heb je een vagina laten maken of zelf gemaakt? Hoe ga je om (ben je omgegaan) met seksualiteit, eventuele vrienden, partners? Hoe ga je om (ben je omgegaan) met het ongewenst kinderloos zijn? In het onderzoek zijn de resultaten van een dergelijke aanpak bij 17 vrouwen beschreven, waarbij de verandering in de Symptom Checklist (SCL-90) totaal score (een maat voor algemeen welbevinden) de uitkomstmaat was. De vrouwen waren hun eigen controle. Semi-gestructureerd lotgenotencontact leidde tot een significante verbetering van het algemeen welbevinden. Met name gevoelens van angst en depressie, interpersoonlijke sensitiviteit en vijandigheid verbeterden significant. De studie van Heller-Boersma (2009) toont eveneens aan dat een groepsbehandeling gebaseerd op een cognitief gedragstherapeutisch model voor vrouwen met MRK-syndroom (N=19) resulteert in een significante verbetering in algemeen welbevinden ten opzichte van een wachtlijst controlegroep (N=20). In de discussie van dit artikel wordt besproken dat gezien de opzet van de studie niet aan te geven is of het effect van de behandeling samenhangt met specifieke aspecten van de interventie of toegeschreven kan worden aan specifieke factoren, waaronder vooral de herkenning en erkenning die de vrouwen met MRK-syndroom in een groep hebben ervaren.

Conclusie

Niveau 3	Het is aannemelijk dat een cognitief gedragstherapeutische behandeling in een groep vrouwen met MRK-syndroom of gestructureerd lotgenotencontact resulteren in een verbetering van algemeen welbevinden. <i>Evidence level B, (Heller-Boersma et al., 2009; Weijenborg & ter Kuile, 2000)</i>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Overwegingen

Er is een focusgroep bijeenkomst georganiseerd waarin enkele vrouwen met turnersyndroom, MRK-syndroom en AOS en enkele moeders participeerden (zie bijlage 7 voor een verslag van de aandachtspunten uit het focusgroepgesprek).

Op basis van de onderwerpen die besproken werden, kunnen de volgende overwegingen geformuleerd worden:

- ✓ Aanwezigheid, beschikbaarheid en deskundigheid van een psycholoog.

Ouders en patiënten geven aan dat niet in elk centrum psychologische begeleiding wordt aangeboden. Is er een psycholoog aanwezig, dan heeft deze vaak geen kennis van de problematiek. Soms wordt er wel psychologische hulp aangeboden door de behandelaar, maar wordt er na een aanvankelijke afwijzing door de vrouw, later niet meer op terug gekomen, terwijl in een latere fase wellicht wel behoefte aan begeleiding bestaat.

- ✓ Aandacht voor de context, het gezin en de sociale omgeving van de jonge vrouw

Deze opmerking sluit aan bij ervaringen uit de klinische praktijk. Na het stellen van de diagnose maakt de behandelaar een inschatting van de draagkracht van de jonge vrouw, het gezin en de sociale omgeving waarbinnen ze functioneert. Dit systeem heeft ze immers nodig voor ondersteuning in de periode na het stellen van de diagnose. Een dergelijke inschatting is mogelijk wanneer de behandelaar zich informeert over de psychosociale ontwikkeling van de jonge vrouw tot nu toe, haar opleidingsniveau, de gezinssamenstelling, en eventuele traumatische gebeurtenissen in het verleden. Ook kan gevraagd worden naar psychosociale hulpverlening in het verleden.

- ✓ Informatie over en verwijzing naar lotgenoten.

- ✓ In deze tijd van bloei van diverse sociale media zal de behandelaar de jonge vrouw ook kunnen attenderen op het vinden van de juiste informatie over haar aandoening en de gevolgen ervan op internet en op het bestaan van lotgenoten organisaties.
- ✓ Communicatieve vaardigheden van de behandelaar.

Patiënten en ouders voelen zich soms niet serieus genomen. Zij ervaren bepaalde termen en/of de nadruk op “het anders zijn” of “een afwijking hebben” als kleinerend en denigrerend. Deze opmerkingen sluiten ook aan bij de ervaringen uit de klinische praktijk. Het is van belang dat er in de gesprekken mét de vrouw gepraat wordt en niet over haar. Bij meisjes en adolescenten zal de arts de mogelijkheid moeten bieden om zowel individueel als samen met haar ouders te praten.

In gesprekken met meisjes en adolescenten dient erop gelet te worden dat er niet teveel volwassenen aanwezig zijn. Bij belangrijke en/of moeilijke gesprekken is het van belang dat ook iemand oplet hoe het gesprek voor haar verloopt, of er voldoende ruimte voor haar is en of ze alles begrijpt. Van belang hierbij is een goede aansluiting op het taalgebruik en kennisniveau van de patiënte. Als er meerdere behandelaars betrokken zijn, is het wenselijk dat iedereen (zoveel mogelijk) dezelfde taal spreekt en er onderling goed afgestemd wordt wie, wat, wanneer vertelt. Wees eerlijk en draai er niet omheen.

- ✓ Technische aspecten moeten regelmatig opnieuw besproken worden (bijvoorbeeld uitleg over androgeen ongevoeligheid)
- ✓ Zorgvuldigheid bij lichamelijk onderzoek zodanig dat de jonge vrouw niet “een ding” wordt, is een conditio sine qua non.
- ✓ Vagina (laten) maken:

De voor- en nadelen van verschillende behandelingsopties worden besproken. Zie voor een verdere uitwerking hoofdstuk 3.

- ✓ Seksualiteit:

De arts maakt seksualiteit en eventueel te verwachten moeilijkheden/problemen hierbij bespreekbaar en biedt de vrouw de ruimte om hier op in te gaan. Vrouwen komen hier zelf vaak niet mee! Dit betekent dat er voorlichting wordt gegeven over seksualiteit en seksueel functioneren, wat ook naar tevredenheid mogelijk is zonder vagina. Bij MRK-syndroom bestaat de valkuil dat sommige vrouwen en hun behandelaars er teveel van uitgaan dat er sprake is van een louter technisch mankement.

Uit de klinische praktijk bij vrouwen met DSD blijkt dat de psychoseksuele mijlpalen later bereikt worden dan bij gezonde vrouwen. Deze kennis kan voor de adolescent maar ook voor haar ouders helpend zijn.

✓ Infertiliteit en kinderwens:

Het kan door vrouwen als vervelend worden ervaren wanneer steeds de nadruk gelegd wordt op het niet kunnen krijgen van kinderen, terwijl er bij de patiënte geen kinderwens hoeft te bestaan of dat deze niet actueel hoeft te zijn. Echter, wanneer er wél een kinderwens is, moeten de bestaande opties duidelijk worden uitgelegd, zoals nadere informatie over adoptie en hoog technologisch draagmoederschap.

Expert opinion ten aanzien van organisatie van zorg

In de meeste gevallen van primaire amenorroe stelt de gynaecoloog de diagnose. Als de diagnose consequenties heeft voor het huidig dan wel toekomstig functioneren van de patiënte (bijvoorbeeld voor haar identiteit, seksualiteit en fertiliteit), dient overleg met en zo nodig verwijzing naar een gespecialiseerd team plaats te vinden. Omdat (congenitale) aandoeningen die primaire amenorroe tot gevolg hebben weinig voorkomen, is centralisatie van zorg geboden. Zo kan binnen het team expertise worden opgebouwd waarmee de zorg geoptimaliseerd wordt. In de consensus statement over de aanpak van disorders of sex development (DSD) wordt uitdrukkelijk gepleit voor een multidisciplinair team bij de diagnostiek en behandeling van deze aandoeningen, idealiter bestaande uit kindersubspecialismen (endocrinologie, chirurgie en/of urologie, gynaecologie, psychologie/psychiatrie, genetica, neonatologie en eventueel maatschappelijk werk). (Hughes, Houk, Ahmed, & Lee, 2006) In hoeverre eenzelfde team noodzakelijk is in geval van diagnostiek en behandeling van primaire amenorroe is niet op basis van de literatuur aan te geven. Bij voorkeur bestaat een dergelijk team uit een gynaecoloog (-seksuoloog), een (kinder-)endocrinoloog, een psycholoog(-seksuoloog), een klinisch geneticus, (kinder-/ plastisch) chirurg en een (kinder-)uroloog. De werkgroep geeft in overweging geen nieuw team op te zetten rondom het thema primaire amenorroe, maar dit te integreren in de bestaande DSD-teams. De redenen hiervoor zijn de overlap in problematiek en aandoeningen, de overlap in beoogde teamleden en het feit dat er voor de DSD-teams al een infrastructuur bestaat. De genoemde DSD-teams in de diverse centra hebben reeds een periodiek overleg.

De ervaring leert dat optimale zorg steeds moet worden afgestemd op de behoeften van de patiënte en haar omgeving (gezin en sociale netwerk). Dit betekent dat, afhankelijk van de leeftijd van de patiënte en de diagnose, de zorg door een gespecialiseerd gynaecoloog met oog voor mogelijke psychosociale problematiek voldoende kan zijn. Samenwerking met of verwijzing naar psycholoog of psychiater kan dan indien noodzakelijk plaats vinden.

Bij meisjes en adolescenten lijkt een kennismaking met de psycholoog zinvol. Dit verlaagt de drempel om later hulp te vragen door het meisje en/of de ouders. Tevens is een taxatie van de te verwachten comorbide problemen, ook op psychosociaal niveau, zinvol gezien het vervolgtraject.

Volwassen vrouwen worden geattendeerd op de mogelijkheid van psychologische begeleiding. Indien dergelijke hulp geïndiceerd is, wordt zij verwezen naar een psycholoog met kennis van de aandoening of wordt deze door een gespecialiseerde gynaecoloog of psycholoog geïnformeerd over de aandoening en de gevolgen daarvan. In de literatuur wordt aangegeven dat voor adequate ondersteuning bij het omgaan met congenitale afwijkingen een goede werkrelatie met de therapeut onontbeerlijk is. Therapeutische vaardigheden lijken hierbij belangrijker dan kennis over de aandoening. (Malouf, Inman, Carr, Franco, & Brooks, 2010)

De toegevoegde waarde van lotgenoten en oudercontact voor veel chronische ziektes wordt breed erkend. In Nederland bestaan veel lotgenotenorganisaties onder andere voor vrouwen met MRK-syndroom, AOS en aanverwante aandoeningen en voor vrouwen met ongewenste kinderloosheid. Deze groepen bieden erkenning en herkenning en een veilige plek om ervaringen te delen. De gestelde diagnose kan de vrouw het gevoel geven dat ze niet normaal of incompleet is. Dit kan leiden tot gevoelens van schaamte, isolatie en stigma. Contact met lotgenoten kan deze gevoelens meer in perspectief plaatsen. (Hughes et al., 2006)

Door de patiënte de weg te wijzen op het internet, kan voorkomen worden dat patiënte en haar omgeving verkeerde informatie krijgen en onnodig ongerust worden.

Aanbevelingen

Indien de diagnose consequenties heeft voor het huidig dan wel toekomstig functioneren van de patiënte (bijvoorbeeld in de zin van identiteit, seksualiteit en fertiliteit) dient overleg met en zo nodig verwijzing naar een gespecialiseerd team plaats te vinden.

Het gespecialiseerde team bestaat bij voorkeur uit een gynaecoloog (-seksuoloog), een (kinder-)endocrinoloog, een psycholoog, een klinisch geneticus, (kinder-/ plastisch) chirurg en een (kinder-)uroloog. Het team dient periodiek gezamenlijk overleg te hebben. De werkgroep geeft in overweging geen nieuw team op te zetten rondom het thema primaire amenorroe, maar dit te integreren in de bestaande DSD-teams.

Zowel de medisch-technische aspecten als de (psychosociale) gevolgen van de diagnose worden door de gynaecoloog op een begrijpelijke en op het kennisniveau van de patiënte afgestemde manier gecommuniceerd. Hierbij is aandacht voor het leven van alledag, relatievorming en het seksueel functioneren en voor wat de patiënt met wie en wanneer communiceert over de aandoening.

Herhaalde aandacht voor de medische aspecten en (psychosociale) gevolgen is van belang omdat niet alle vrouwen in staat zijn om in één keer alle informatie te bevatten.

Als een patiënte ouder is dan 16 jaar wordt aanbevolen de ouders / verzorgers en eventuele partner te betrekken bij het informeren over de (gevolgen van de) diagnose en (de keuze voor) een eventuele behandeling. Hierbij geldt uiteraard dat patiënte hiermee akkoord moet gaan.

De gynaecoloog wijst op het belang van lotgenotencontact en wijst hierin zo nodig de weg. De informatie wordt bij voorkeur ook schriftelijk en/of via multimedia aangeboden.

Indien de diagnose consequenties heeft voor het huidig dan wel toekomstig functioneren van de patiënte (bijvoorbeeld in de zin van identiteit, seksualiteit en fertiliteit), dan gelden de volgende adviezen:

- Adolescenten, zeker onder de leeftijd van 16 jaar, wordt een kennismakingsgesprek met de psycholoog geadviseerd. Dit verlaagt de drempel om (later) hulp te vragen

door het meisje en/of de ouders. Tevens is een taxatie van eventueel te verwachten comorbide psychologische problemen, ook op systeemniveau, zinvol gezien het vervolgtraject.

- Volwassen vrouwen worden geattendeerd op de mogelijkheid van psychologische begeleiding.

Indien psychologische begeleiding geïndiceerd is wordt verwezen naar een psycholoog met kennis van de aandoening of wordt een psycholoog door een gespecialiseerde psycholoog of gynaecoloog geïnformeerd over de aandoening en de gevolgen daarvan.

Literatuur

Heller-Boersma, J. G., Edmonds, D. K., & Schmidt, U. H. (2009). A cognitive behavioural model and therapy for utero-vaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: MRKH). *Behav.Cogn Psychother.*, 37, 449-467.

Heller-Boersma, J. G., Schmidt, U. H., & Edmonds, D. K. (2007). A randomized controlled trial of a cognitive-behavioural group intervention versus waiting-list control for women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: MRKH). *Hum.Reprod.*, 22, 2296-2301.

Heller-Boersma, J. G., Schmidt, U. H., & Edmonds, D. K. (2009). Psychological distress in women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome, MRKH). *Psychosomatics*, 50, 277-281.

Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., & Lee, P. A. (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr.Urol.*, 2, 148-162.

Malouf, M. A., Inman, A. G., Carr, A. G., Franco, J., & Brooks, L. M. (2010). Health-related quality of life, mental health and psychotherapeutic considerations for women diagnosed with a disorder of sexual development: congenital adrenal hyperplasia. *Int.J Pediatr.Endocrinol.*, 2010, 253465.

Weijnenborg, P. T. & ter Kuile, M. M. (2000). The effect of a group programme on women with the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *BJOG.*, 107, 365-368.

BIJLAGE 1 Searchverantwoording

Er is gebruik gemaakt van de bestaande richtlijnen: Amenorrhea: Evaluation and treatment, American Academy of Family Physicians 2006, de NHG-standaard Amenorroë 2007 (M58) en Current evaluation of Primary Amenorrhea, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2004.

Er werd systematisch gezocht in wetenschappelijke literatuur voor de onderwerpen beeldvorming bij primaire amenorroë, psychologische ondersteuning en counseling bij primaire amenorroë en methoden voor het creëren van een neovagina. De elektronische databases PubMed en Medline zijn daarvoor gebruikt. Tevens werd aanvullend handmatig gezocht in de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In afwezigheid van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De gebruikte zoektermen staan in de onderstaande tabel.

Onderwerp	Data-base	Zoektermen	Aantal hits ¹
1. Verdeling van diagnoses behorend bij primaire amenorroë	Pubmed(1947- aug. 2010)	("cohort studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[All Fields] OR "cohort study"[All Fields]) AND (primary[tiab] AND ("Amenorrhea"[Mesh] OR amenorroë[all fields] OR "amenorrhoea"[All Fields] OR amenorrhea[all fields]))	114 hits
2. Beeldvorming in diagnostiek Primaire amenorroë	Medline (Ovid) 2000– maart 2011)	<ol style="list-style-type: none"> 1 *Amenorrhea/ 2 (primary adj6 Amenorrhea).ti,ab. 3 primary.ti. 4 1 and 3 5 2 or 4 6 *Menarche/ 7 delayed.ti. 8 6 and 7 9 (delayed adj6 menarche*).ti,ab. 10 5 or 8 or 9 11 ultrasonography/ or endosonography/ or exp ultrasonography, doppler/ 12 Magnetic Resonance Imaging/ 13 tomography, x-ray computed/ or four-dimensional computed tomography/ or tomography, spiral computed/ 14 dynamic mri.mp. (894) 15 Laparoscopy/ (47802) 16 (ultrasonograph* or endosonograph* or doppler*).ti,ab. 17 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 18 10 and 17 	78 hits

		24 exp Polycystic Ovary Syndrome/ 25 `Polycystic Ovary Syndrome*.ti,ab. 26 exp Androgen-Insensitivity Syndrome/ 27 "outflow tract obstruction".ti,ab. 28 Mullerian Ducts/ab [Abnormalities] 29 ((mullerian adj4 abnormalit*) or (mullerian adj4 anomal*) or (mullerian adj4 malformation*)).ti,ab. 30 Turner Syndrome/ 31 Gonadal Dysgenesis, 46,XY/ 32 (turner adj3 syndrome).ti,ab. 33 (swyer adj4 syndrome).ti,ab. 34 (Mayer Rokitanski Kuster or Mayer-Rokitansky-Kuster- Hauser).ti,ab. 35 (MRK* adj4 syndrome).ti,ab. 36 or/24-35 37 ultrasonography.fs. 38 radiography.fs. 39 diagnosis.fs. 40 37 or 38 or 39 41 17 or 40 42 10 and 41 43 36 and 42 44 limit 43 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) 45 SR (zoekfilter) 2 74 44 not 73	
4. Neovagina	PubMed 1947– aug 2011)	("Rokitansky Kuster Hauser syndrome" [Supplementary Concept] OR mrkh[All Fields] OR rkh[tiab] OR "Mayer Rokitansky Kuster Hauser"[all fields] OR Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser[All Fields] OR "Mayer-Rokitansky-Kuster"[all fields] OR Rokitansky[tiab] OR ("congenital"[all fields] AND ("vaginal"[all fields] OR "vagina"[all fields]) AND "agenesis"[all fields]) OR "Congenital absence of uterus and vagina"[all fields] OR "mullerian agenesis"[all fields]) AND neovagina*[All Fields] AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "surgical"[All Fields] OR "operative"[All Fields] OR vaginoplast*[all fields] OR davydov[tiab] OR dilat*[all fields] OR pelote*[all fields] OR nonsurgical[All Fields] OR "non surgical"[All Fields])	161 hits
5. Counseling	Medline (PubMed) 1947– april 2011)	("Behavior Therapy"[Majr] OR "behavior therapy"[ti] OR "behaviour therapy"[ti] OR "Psychotherapy"[Majr] OR "psychotherapy"[ti] OR "Psychotherapy, Group"[Majr] OR "group treatment"[ti] OR "group psychotherapy"[ti] OR "Psychological counseling"[ti] OR "psychological treatment"[all fields] AND ("turner syndrome"[MeSH Terms] OR "turner syndrome"[All Fields] OR "primary ovarian insufficiency"[MeSH Terms] OR "primary ovarian insufficiency"[All Fields] OR "ovarian failure"[All Fields] OR ("gonadotropin-releasing hormone"[MeSH Terms] OR "gonadotropin-releasing hormone"[All Fields] OR "gnrh"[All Fields]) AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields] OR deficient[all fields])) OR "hypopituitarism"[MeSH Terms] OR "hypopituitarism"[All Fields] OR "X-linked adrenal hypoplasia congenita"[Supplementary Concept] OR "X-linked adrenal hypoplasia congenita"[All Fields] OR "congenital adrenal hypoplasia"[All Fields] OR CAH[all fields] OR "cushing syndrome"[MeSH Terms] OR "cushing syndrome"[All Fields] OR Pseudohypoparathyroidism[all fields] OR "pseudohypoparathyroidism"[MeSH Terms] OR "pseudohypoparathyroidism"[All Fields] OR "hyperprolactinaemia"[All Fields] OR "hyperprolactinemia"[MeSH Terms] OR "hyperprolactinemia"[All Fields] OR	388 hits

		"craniopharyngioma"[MeSH Terms] OR "craniopharyngioma"[MeSH Terms] OR "craniopharyngoma"[All Fields] OR "hypopituitary adenoma"[All Fields] OR (("adenoma"[MeSH Terms] OR "adenoma"[All Fields]) AND hypopituitary[all fields]) OR "anorexia nervosa"[MeSH Terms] OR "anorexia nervosa"[All Fields] OR "Rokitansky Kuster Hauser syndrome" [Supplementary Concept] OR "Mayer Rokitansky Kuster Hauser"[all fields] OR "Mayer-Rokitansky-Kuster- Hauser"[all fields] OR "Rokitansky-Kuster-Hauser"[all fields] OR "Mayer-Rokitansky-Kuster"[all fields] OR "Congenital absence of uterus and vagina"[all fields] OR "mullerian agenesis"[all fields] OR "cervical atresia"[all fields] OR "androgen insensitivity"[All Fields] OR (17-ketoreductase[All Fields] AND ("deficiency"[Subheading] OR "deficiency"[All Fields])) Limit: Adolescent 13-18 years	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Het aantal referenties genoemd voor de search in Embase is na exclusie van de referenties gevonden via Medline

SR= systematische reviews, RCT = randomised controlled trial. Wanneer geen type onderzoeksdesign vermeld staat achter het aantal hits, is niet beperkt op het type onderzoeksdesign.

1 **Bijlage 2 Evidence tabel neovagina**

2

3 *Inclusie bij beoordeling search*

4

- 5 1. > N=5
- 6 2. engels talige publicatie (origineel)
- 7 3. Frank, Davydov, McIndoe, Vecchietti
- 8 4. On line beschikbaar

9

10

11 *Uitkomstmaten*

12

- 13 1. Objectieve maat (anatomisch)
- 14 2. Subjectieve maat (functioneel): seksueel functioneren,
 - 15 a. Gestandaardiseerde vragenlijst?
 - 16 b. Controle groep/norm populatie?
- 17 3. algemeen welbevinden
- 18 4. Complicaties
- 19 5. Duur Follow Up (FU)

20

21 *Resultaten:*

22 *Vergelijkende studies:*

23 Bianchi 2011 Comparative retrospective study Vecchietti (N = 15) vs Davydov N = 80
24 Vaginalengte ; FSFI total score en subscores ; Epithelization of the neovagina, major
25 intraoperative complications, duration of surgery, length and width of the neovagina, FU:
26 at least 1 year
27 Fedele 2010 Retrospective descriptive, MRK with pelvic kidney (N=11): McIndoe (N=2)
28 vs Vecchietti (N=9). Anatomisch succes: vagina \geq 6 cm; probleemloos introductie van 2
29 vingers; functioneel succes: subjectief evaluatie seksueel functioneren: wel/niet
30 bevredigend coitus. FU: 14 jaar (McIndoe) FU 4 jaar Vecchietti. Operatieduur
31 McIndoe>>>Vecchietti. McIndoe: 100% succes; Vecchietti 89% succes (N=8).
32 Complicaties: NR

33

34

35 **Methode Frank**

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
Bach, 2011	Retrospectieve case review	MRK vrouwen N = 80 11/80 eerder geopereerd 63/80 niet eerder geopereerd, 6 eerder pelote therapie	Methode Frank; 3 dd 15-20 min Begeleiding door verpleegkundige Voor start behandeling verplicht consult bij psycholoog (motivatie; bijkomende problemen)	Objectief: vagina diepte Subjectief: seksueel actief ja/nee Complicatie	Analyse N=32 25/32 (78%) succes: Coitus naar tevredenheid dan wel vagina lengte tussen 7-13 cm Gemiddelde duur: 167.9 dagen (1-985) Sign verandering lengte vagina: 3.2 (0-7) naar 6.1 (3-9)cm Sign verandering breedte introitus: 19.5 (15-30) naar 28.1(20-35)mm Degenen die voorafgaande aan de behandeling seksueel actief waren geweest startten met een langere en bredere vagina. De behandelduur en het aantal contacten was beduidend minder. Complicaties: geen	C	De studie is een statusonderzoek naar de resultaten van begeleiding cf methode Frank (selecte groep) Geen resultaten gerapporteerd over tevredenheid op seksueel gebied Er zijn geen gegevens verzameld in follow-up.
Gargol, 2009	Retrospectieve case review Prospectief follow-up	N = 69 (MRK N=64)	Methode Frank 3dd 20 min Begeleiding door verpleegkundige Op verzoek psychologische begeleiding	Functioneel succes: coitus bevredigend en/of vagina diepte > 5 cm en > 7 cm Complicatie	FU gemiddeld 19 mnd (0-100) 4 lost to FU 7 niet succesvol/non compliance 50 functioneel succes na mediaan van 18.7 mnden 29/50 vaginalengte > 7 cm 18/50 bevredigend	C	Geen gestandaardiseerde assessesment van seksueel functioneren en algemeen welbevinden

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (!)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
					coitus Complicaties: pijn (3), bloedverlies (2) tijdens behandeling NB de behandelduur van degenen die pelote frequenter gebruikte (tenminste eenmaal per dag) was sign korter en de vaginallengte sign langer in vergelijking met infrequent gebruikers (zelden / < 1 maal/wk)		
Ismail-Pratt, 2007	Prospectief observationeel	N=26 (MRK N=18; CAOS N=8)	Methode Frank Begeleiding door verpleegkundige na motiverende gesprekken met psycholoog 1 dd 30 min	Success: probleemloos pelotegebruik (14x3 cm) of probleemloos coitus mogelijk. "vagina beleving" (6 vragen) Multidimension al Sexuality Questionnaire (aangepast) Patienttevredenheid over behandeling	N=5 maakten behandeling niet (kortere vagina dimple tov "completers" en niet seksueel actief bij aanvang itt "completers") 17/21 seksueel actief, geen problemen. 86% vagina lengte na behandeling in range van normaal. Mediaan behandelduur 5.2 mnd (4.2-7.3) Mediaan frequentie pelotegebruik/wk: 5 (0.5-9.3) Sign verbetering in "vagina beleving" Verandering /verbetering in dimensies van	C	

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (!)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
					MSQ. (sign voor CAOS tav seksuele depressie en seksuele angst) Patienttevredenheid over behandeling was hoog		
Mizia, 2006	Retrospectieve case review	N = 30, (MRK: N= 23; geïsoleerd vagina agenesie N=7)	MRK: Methode Frank Instructie door verpleegkundige tijdens opname (gemiddeld 41 uur) pelotegebruik daarna : 3-4 maal /per dag		FU gemiddeld: 9.4 mnd MRK: 1000% gebruikt nog pelote en kan zonder problemen coitus hebben.	C	Geen gestandaardiseerde assessment van behandelresultaat (objectief/subjectief)
Robson, 2000	Retrospectieve case review	N=39, (N=28 MRK, N=6 geïsoleerd vagina agenesie , N= 3 cloaca, N=2 CAOS)	Methode Frank	adequate "vaginal capacity" (2 vingers breed en 6 cm lengte van vagina bij onderzoek)	N=3 geen behandeling gestart Data of 25 women with MRK: Adequate "vaginal capacity": 16/25 (64%)	C	Geen gestandaardiseerde assessment van behandelresultaat (subjectief)

36

37

38 **Vecchietti**

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
Csermely, 2011x -	Retrospectieve case review	N=23 (MRK)	Vecchietti Controlegroep: 25 seksueel actieve vrouwen, op leeftijd gematched	Objectief: succes > 8 cm lengte, vagina voor 2 vingers toegankelijk Subjectief: FSFI Complications FSFI FU: 2-11 jaar	Anatomisch resultaat: goed (gemiddeld 8.8 cm) Subjectief: seksueel functioneren goed. (taalscore FSFI:30) Sign verschil in subscores lubricatie en dyspareunie ten opzichte van scores in controlegroep. Complicatie: blaaslesie (3); vesico vaginale fistel (1) Lost to FU: 1 na blaaslesie	B/C	Onduidelijke duur FU
Fedele, 2000	Retrospectieve case review	N=52 (MRK)	Vecchietti	Anatomisch succes: vagina ≥ 6 cm; probleemloos introductie van 2 vingers Subjectief evaluatie seksueel functioneren: wel/niet bevredigend coitus Complicaties	FU: 1, 3, 6 en 12 maanden Anatomisch succes: 98% bij FU 12 mnd Subjectief succes: 98% probleemloos coitus bij FU 12 mnd. Complicatie: blaaslesie (3)	C	Geen controlegroep Geen gestandaardiseerde assessment van behandelresultaat (subjectief) NB artikel bevat tabel met uitkomstmaten van andere studies en methoden om neovagina te creëren.
Fedele, 2008	Retrospectieve case review	N=110	Vecchietti	Anatomisch succes: vagina ≥ 6 cm; probleemloos introductie 2 vingers Subjectief: evaluatie seksueel functioneren: wel/niet bevredigend coitus; FSFI bij FU 12	FU: 1, 3, 6 en 12 mnd Anatomisch succes: 98% Subjectief: 96% probleemloos coitus bij FU 12 mnd FSFI (N=27): totaalscore: sign verschil met normpopulatie: lagere scores voor	C	NB studiepopulatie komt gedeeltelijk overeen met studiepopulatie Fedele 2000

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
				mnd(voor laatste 27 patiënten) Complicaties Objective/anatomic: vaginal and rectal examinationvaginocopy, Schiller's test, and vaginal cytology with microbiologic testing Subjective/functionaal : FSFI Complicaties	subschalen: verlangen, orgasme en pijn bij coitus Complicatie: blaaslesie (4); rectumlesie (2)		
Lange r, 1990	Kwalitatieve beschrijvende studie van cases	N=11 MRK; N=7 adrenergic syndroom	MRK: Voor en/of na Vecchietti CVAH: Na genitoplastische en/of clitoroplastische operatie	Anatomische resultaten Semi-structureerd interview (coping; psycho seksueel functioneren post OK; zelf esteem en stemming; body image Giessen test: persoonlijkheidstest	Anatomisch: goede resultaten in beide groepen Beschrijving van cases ten aanzien van de verschillende uitkomstmaten De impact van CVAH op persoonlijkheidsontwikkeling is groter dan wanneer er sprake is van MRK	C	Vanuit psychoanalytische oogpunt zijn de bevindingen uit interviews en vragenlijst beschreven

39
40
41

42 **Mc Indoe (ook gemodificeerde)**

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
Alessandre scu, 1996	Retrospectieve case review	N = 201 MRK	Mc Indoe	Anatomisch: diepte neovagina (goed ≥ 10 cm; bevredigen d 6-10 cm; niet bevredigen d ≤ 5 cm) Subjectieve maat: mogelijkheid om coitus te hebben, lubricatie, dyspareunie (goed; bevredigen d; niet bevredigen d) Complicaties: FU: ?	FU 3-16 jaar Vagina diepte: 83.6 % goed; 20% bevredigend; 5.5% niet bevredigend Oudere patienten meer kans op een beter resultaat dan jongere (13-18 jaar) Subjectief: 71.8% succes; 5.1% failure Complicaties: rectumperforatie 1%; graft infectie 4%; graft plaats infectie 5.5%; overlijden: 0% Complicatie ratio afhankelijk van ervaring van operateur	C	Geen controle groep
Hojsgaard, 1995	Retrospectieve case review	N=23 (MRK: 18; AOS 4; adrenogonaal syndroom 3; 1 gecombineerd congeitale afwijking)	Mc Indoe en andere genitale operaties	Lengte vagina en diameter introitus bij gynaecologisch onderzoek	Complicaties: transplantaat "pakt niet", bloeding, urethrovaginale fistel, rectum perforatie, rectovaginale fistel and vaginale strictuur. FU 1-20 jaar Gemiddelde lengte 9.5 cm (5-14) Gemiddelde diameter 3.7 cm (3-4) 18/23: normaal seks leven en coitus mogelijk (21/23)	C	Geen controle groep Geen gestandaardiseerde assessment van behandelresultaat (objectief/subjectief)
Jasonni, 2007	Retrospectieve case review	N=104 (102 MRK; 2 AOS/Morris)	Frank: 30 min 2dd Bij failure:	Complicaties Objectieve maat: vaginadiept	Na 6 maanden Frank: N= 41 normale vagina lengte	C	Geen controle groep Geen gestandaardiseerde

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patienten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
		syndroom)	Mc Indoe (huid/ amnion) Bij vaginadi epte 3-6 cm: Williams	e	N=14 Williams N= 49 McIndoe (complicatie rectovaginale fistel(1)		assessment van behandelresultaat (objectief/subje ctief)
Klinge, 2003	Retrospect iev e case review	N=86/213 (response rate 40%)	Mc Indoe	Status review interview: QOL,zelf en body image Vragenlijst: seksueel functionere n	FU 23 jaar(2-50 jaar) Complicaties: infectie, transplantaatprobl emen, vesico vaginale fistel (2), strictuur, etc) Allen verbetering of QOL 91% tevreden over seksueel leven (enkelen rapporteren bloedverlies tijdens coitus, dyspareunie, urineverlies, fecale incontinentie) 55%verbetering zelf image	C	Geen controle groep Geen gestandaardis eerde assessment van behandelresultaat (objectief/subje ctief) Response rate 40%
Ozek , 1999	Retrospect iev e case review	N = 29 (23 MRK, 2 AOS, 3 hermafrodi et, 1 gonadale dysgenesi e)	Modified McIndoe	Review van statussen Complicati es van operatie	Infectie; transplantaat problemen, stress incontinentie, vaginale strictuur Alle vrouwen: lengte vagina 11 cm, diameter introitus 4 cm 26/29 tevreden over seksueel leven	C	Geen controle groep Geen gestandaardis eerde assessment van behandelresultaat (objectief/subje ctief)

43
44

45 Davydov





Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
Allen 2010	Descriptief; case serie	N = 6 (MRK en AOS)	Davydov	Zelf rapportage van medische geschiedenis, FSFI GRISS Afgenomen 6 maanden post operatief	GRISS: Visuele weergave van de beantwoording van de verschillende vragen in de beide vragenlijsten FSFI: sign lagere scores zowel totaal score als subscores voor opwindbaarheid, lubricatie, orgasme ten op zichte van normpopulatie	C	Zeer (te) kleine onderzoeksgroep Geen objectieve assessment van anatomisch/objectief resultaat
Fedele, 2010	Retrospectieve case review	N=30 (MRK)	Davydov (laparoscopisch)	Anatomisch succes: vagina \geq 6 cm; probleemloos introductie van 2 vingers Subjectief evaluatie: FSFI	Geen complicaties 97% (26/30) anatomisch succes 96% FSFI scores als norm groep	C	
Giannesi, 2005	Retrospectieve case review	N=28 (MRK)	Davydov (laparoscopisch)	Anatomisch succes: vagina \geq 6 cm; Subjectief: FSFI, Complicaties	26/28 anatomic succes (> 6 cm) geen statistisch sign verschil FSFI en normpopulatie Blaas en ureterlesie (2) Abdominal migration van mold (1) Vesicovaginal fistula (1)	C	
Liu, 2009	Prospective follow up study	N=31 (MRK)	Davydov (laparoscopisch)	Anatomisch : lengte vagina	Anatomisch goed ; gemiddelde	C	

46
47
48
49
50

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Bewijsniveau	Opmerkingen
				Subjectief: (FSFI)	lengte: 6 cm Geen sign verschil FSFI scores van MRK vrouwen en controlegroep Er lijkt een associatie tussen lagere FSFI scores en vaginalengte < 7 cm		

51 **BIJLAGE 3 Tannerstadia**

52

Normal Female Pubertal Development			
Developmental stage (age in years)	Anatomic drawing	Tanner stage	
		Breast development	Pubic hair development
Initial growth acceleration (8 to 10)	Elevation of papilla only; no pubic hair	1	1
Thelarche (9 to 11)	See adrenarche for stage 2 development	2	1
Adrenarche (9 to 11)		2	2
Peak growth (11 to 13)		3	3
Menarche (12 to 14)		4	4
Adult characteristics (13 to 16)		5	5

53

Illustrations by Renee Cannon.

54

Bron: (Master-Hunter & Heiman, 2006)

55 **Bijlage 4 Ferriman-Gallway score**

56 **Ferriman Gallway Score**

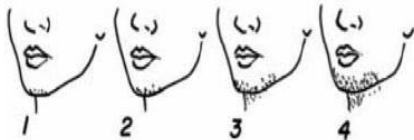
57

Naam: _____
 Geboortedatum: ___ / ___ / ___
 Patientnummer: _____

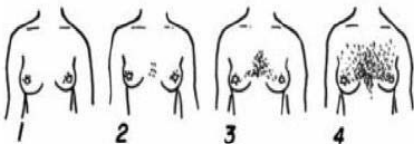
SCORE: _____ (>8: hirsutisme)



- Bovenlip**
- Geen haar 0
 - Een paar haren boven de mondhoeken 1
 - Een kleine snor (niet tot aan de middellijn) 2
 - Een kleine snor tot aan de middellijn 3
 - Een snor over de gehele bovenlip 4



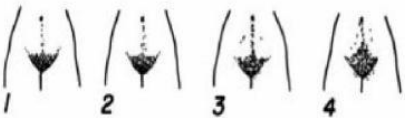
- Kin**
- Geen haar 0
 - Een paar donkere haren 1
 - Donkere haren in kleine concentraties 2
 - Geheel bedekt (licht) 3
 - Geheel bedekt (zwaar) 4



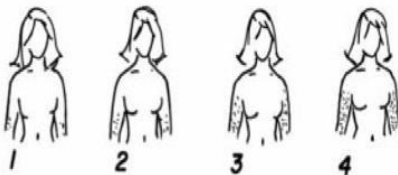
- Borst**
- Geen haar 0
 - Haar rond de tepel 1
 - Haar rond tepel en op borstbeen 2
 - Driekwart bedekt met haar 3
 - Helemaal bedekt 4



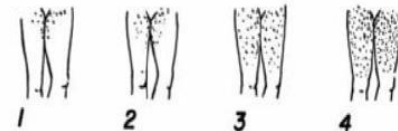
- Bovenbuik**
- Geen haar 0
 - Paar haren op de middellijn 1
 - Meerdere haren op de middellijn 2
 - Half bedekt 3
 - Geheel bedekt 4



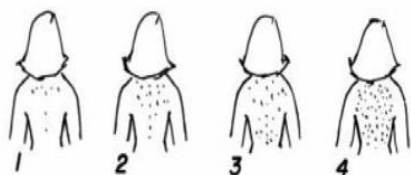
- Onderbuik (onder navel)**
- Geen haar 0
 - Haar op de middellijn 1
 - Streep haar op de middellijn 2
 - Band haar op de middellijn 3
 - V-vormige groei 4



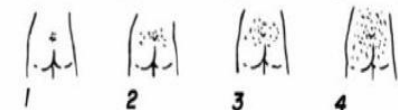
- Bovenarm**
- Geen haar 0
 - Een paar donkere haren 1
 - Meerdere donkere haren 2
 - Geheel bedekt (licht) 3
 - Geheel bedekt (zwaar) 4



- Dijbeen**
- Geen haar 0
 - Weinig / minder dan een kwart bedekt 1
 - Meer, maar niet volledig bedekt 2
 - Geheel bedekt (licht) 3
 - Geheel bedekt (zwaar) 4



- Bovenrug**
- Geen haar 0
 - Een paar donkere haren 1
 - Meerdere donkere haren 2
 - Geheel bedekt (licht) 3
 - Geheel bedekt (zwaar) 4



- Onderrug**
- Geen haar 0
 - Pluk haar onderaan rug 2
 - Geheel bedekt 4

58 **BIJLAGE 5 Overzicht belangenverklaringen**

59

60 Activiteiten die de leden van de multidisciplinaire richtlijn werkgroep 'Primaire
61 Amenorroë' in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met
62 subsidie van de farmaceutische industrie.

63

64

65 **Werkgroep Primaire Amenorroë**

	Firma	Activiteit	Anders
Drs. D.H. Bogchelman	Bayer, MSD, Ferring, Abott	Voordrachten voor huisartsen en gynaecologen over anticonceptie, endometriose en menopauze	
Mw. dr. K.B. Kluivers	geen	geen	geen
Dr. E.J.P. van Santbrink	geen	geen	geen
Dr. W. Willemsen	geen	geen	geen
Mw. dr. P.T.M. Weijnenborg	geen	geen	geen
Mw. drs. E.M. van Kuyk	geen	geen	geen
Mw. dr. M.L. Haadsma	geen	geen	geen
Mw. prof. dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts	geen	geen	geen
Dr. A.S.P. van Trotsenburg	geen	geen	geen
Ir. T.A. van Barneveld	geen	geen	geen
Mw. drs. C.F. la Chapelle	geen	geen	geen

66

67

68	BIJLAGE 6	Verklarende woordenlijst
69		
70	AD	Androsteendion
71	AMH	Anti Mullariaans Hormoon
72	CAH	Congenitale Adrenale Hyperplasie
73	CAOS	Compleet Androgeen Ongevoeligheidsyndroom
74	DHEA(-S)	Dehydroepiandrosteron - Sulfaat
75	DSD	Disorder(s) of Sex Development, geslachtelijke
76		ontwikkelingsstoornis
77	EE	Ethinyl Oestradiol
78	FSH	Follikel Stimulerend Hormoon
79	FT4	Vrij T4
80	GH	Groeihormoon
81	LH	Lutheïniserend Hormoon
82	PAOS	Partieel Androgeen Ongevoeligheidsyndroom
83	SHBG	Sex Hormoon Bindend Globuline
84	T	Testosteron
85	TSH	Schildklier Stimulerend Hormoon
86	TSPY-probe	Testic Specific Protein Y, gelegen op Yp
87		

88 **BIJLAGE 7 Aandachtspunten uit het focusgroepgesprek**

89

90

91 **Primaire amenorroe en vertraagde puberteitsontwikkeling**

92 Een focusgroep gesprek aan de basis van de ontwikkeling van een NVOG richtlijn over
93 primaire amenorroe en vertraagde puberteitsontwikkeling.

94 In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroep gesprek van
95 23 januari 2010 op een rijtje gezet.

96

97 *Doel van het focusgroep gesprek:*

98 Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen, die met de
99 hulpvragen: primaire amenorroe en/of vertraagde puberteitsontwikkeling een
100 gynaecoloog consulteerden, patiënt gerichter kan worden toegesneden.

101

102 *Deelnemers aan het focusgroep gesprek:*

103 Vanuit de NVOG werden voor het organiseren van een focusgroep
104 patiëntenorganisaties gevraagd. Zo werden via de stichting MRK-vrouwen, Turner
105 Contact Nederland en de belangenvereniging AIS Nederland vrouwen en moeders van
106 meisjes benaderd die maximaal 10 jaar geleden een gynaecoloog consulteerden
107 vanwege het uitblijven van de menarche of een vertraagde puberteitsontwikkeling. Er
108 namen in totaal 5 vrouwen met het syndroom van Turner, 1 moeder van een meisje met
109 het syndroom van Turner, 4 vrouwen met MRK, 1 moeder van een meisje met MRK en
110 één vrouw met het Androgeen Ongevoeligheids Syndroom deel. Bij drie van de vrouwen
111 was de consultatie periode langer dan 10 jaar geleden.

112

113 *De gespreksstructuur:*

114 Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken:
115 van diagnostiek, naar uitleg en voorlichting, behandeling en nazorg. Het gehele
116 zorgproces is door weven met aandachtspunten die over de communicatie van
117 zorgverleners (de gynaecoloog) met de patiënt gaan. Onderstaand staan de
118 aandachtspunten gegroepeerd naar algemene punten, punten voor het diagnostische
119 proces, de voorlichting, behandeling en nazorg. Als laatste staan aandachtspunten
120 beschreven die gericht zijn aan huisartsen.

121

122 **Algemene punten, voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces:**

- 123 - Ontwikkelen van een diagnostisch stroomdiagram geeft de mogelijkheid tot
124 verbetering van het zorgproces: Om de diversiteit in diagnostiek te beperken,
125 moet een stroomdiagram gemaakt worden voor meisjes met een achterblijvende
126 puberteitsontwikkeling of primaire amenorroe. Verschillende artsen (huisartsen,
127 kinderartsen, gynaecologen) kunnen dit als leidraad gebruiken waardoor er meer
128 structuur komt in het diagnostische en behandeling traject;
- 129 - Voor het verkrijgen van kwalitatief goede multidisciplinaire zorg is het van groot
130 belang dat specialisten verder kijken dan alleen het eigen vakgebied;
- 131 - De medische gegevens van personen moeten geclusterd worden, om vertraging
132 in de diagnostiek te voorkomen;
- 133 - Alle deelnemers aan het focusgroep gesprek gaven aan dat er behoefte is
134 aan expertise centra waar laagdrempelig naartoe verwezen wordt. Deze vraag
135 naar expertise is tevens een vraag naar centralisatie en specialisatie:
136 geïntegreerde multidisciplinaire poli's hebben de voorkeur;
- 137 - Zorg voor een persoonsgerichte benadering: probeer in te schatten op welke
138 manier de patiënt benaderd wil worden: iedere patiënt is anders;
- 139 - Er moet aandacht zijn voor de transitie van kind naar volwassene: de kinderarts
140 naar de gynaecoloog, qua benadering is er een groot verschil.

141

142 **Het diagnostische proces:**

- 143 - Voor het verkrijgen van optimale zorg is het essentieel dat meisjes met een
144 primaire amenorroe of achterblijvende puberteitsontwikkeling worden verwezen
145 naar een gynaecoloog of kinderarts met expertise, bij voorkeur in een
146 universitair/ academisch centrum;
- 147 - Neem de klachten van de patiënte en moeder serieus (ook hier geldt "mother
148 knows best");
- 149 - Probeer vertraging in de diagnostiek te voorkómen: dit geeft langdurige
150 onzekerheid bij de patiënte (en omstanders) en vertraagt de start van eventuele
151 behandeling;
- 152 - Op het gebied van *communicatie* in het diagnostisch proces zijn er de volgende
153 aandachtspunten:
- 154 o Bij het gynaecologisch onderzoek moet aan de patiënt duidelijk uitgelegd
155 worden wat er gaat gebeuren, waarom en of de patiënt dat wil;

- 156 ○ Speel in op de angst/ spanning van de patiënte bij het onderzoek en stel
157 gerust;
- 158 ○ Wanneer de diagnose is gesteld: vertel direct wat de patiënte heeft;
- 159 ○ Betrek ouders zoveel mogelijk in het proces, gezien zij meestal degenen
160 zijn die zorgen voor de eerste opvang (na een vervelend onderzoek,
161 bespreking van de diagnose/ behandeling);
- 162 ○ Betrek daarbij ook de patiënte (m.a.w. niet over het hoofd van een jong
163 meisje heen praten);
- 164 - Na uitleg over de diagnose moet psychologische ondersteuning worden
165 besproken en vrijblijvend worden aangeboden, voor een optimale psychologische
166 ondersteuning moet ook op latere momenten de mogelijkheid geboden worden
167 een psycholoog te consulteren. De focusgroep gaf aan dat sommigen niet direct
168 na het stellen van de diagnose behoefte hadden aan psychologische
169 begeleiding, maar wel op een later moment;
- 170 - Na het consult waarin de diagnose wordt besproken moeten vervolgspraken
171 worden gemaakt om daarin stapsgewijs nogmaals de diagnose, verdere
172 begeleiding en eventuele behandeling te bespreken.
- 173

174 **De voorlichting, behandeling en nazorg:**

- 175 - Op het gebied van *communicatie* in de voorlichting, behandeling en nazorg zijn er
176 de volgende aandachtspunten:
- 177 ○ Frequent benadrukken van het “anders zijn” en het “niet kunnen krijgen
178 van kinderen” wordt als vervelend ervaren. Er moet duidelijk worden
179 uitgelegd dat “zelf kinderen krijgen” niet kan. Maar pas op dat dit
180 vervolgens niet te frequent (bij ieder gesprek) benadrukt wordt. Doe
181 navraag of er een eventuele kinderwens aanwezig is en indien dat het
182 geval is worden de opties besproken (draagmoeder/IVF, adoptie,
183 pleegouder). De behoefte aan informatie hierover wisselt per vrouw en
184 kan binnen individu wisselen in de tijd;
- 185 ○ Zoek evenwicht in relativeren van de aandoening, maar overdrijf er niet in;
- 186 ○ Het is vervelend als een diagnose als “probleem”, of “afwijking” wordt
187 gezien, bedenk dat voor een vrouw zelf haar “probleem” of “afwijking” niet
188 als zodoende ervaren hoeft te worden en dus ook niet altijd opgelost hoeft
189 te worden. Ter verduidelijking twee voorbeelden:

- 190 ▪ Niet elke vrouw met MRK wil een vagina
191 ▪ Niet elke vrouw die zelf niet op een “normale manier” kinderen kan
192 krijgen, wil kinderen.
193 ○ Indien behandeling nodig is, moet uitgelegd worden waarom en moeten
194 (indien mogelijk) verschillende keuzes van behandeling voorgelegd
195 worden;
196 - Over de hormoonbehandeling bestaat bij de meeste patiënten veel
197 onduidelijkheid. Voor een passende behandeling is het van belang dat de
198 patiënte op de hoogte wordt gebracht van de noodzakelijkheid van hormoon-
199 behandelingen en eventueel de verschillende mogelijkheden die er zijn;
200 - Indien er een kinderwens is, moeten de opties van IVF/Draagmoederschap,
201 adoptie en pleegkinderen worden besproken;
202 - Indien er de wens is om een vagina te creëren, moeten de volgende opties
203 worden aangeboden:
204 ○ Met een partner, op de “natuurlijke” manier;
205 ○ Met pelòtes, of beter: zachtere vibrators;
206 ○ Operatief: verschillende opties.
207 - Er moet één hoofdbehandelaar zijn;
208 - Patiënten zoeken meestal op internet naar informatie over hun diagnose. Verwijs
209 daarom naar goede, betrouwbare websites, bij voorkeur met informatie die is
210 geselecteerd door de wetenschappelijke beroeps vereniging;
211 - Stimuleer lotgenotencontact;
212 - Verwijs naar een bijpassende psycholoog; bij voorkeur een vrouw en met
213 expertise in het soort aandoening;
214 - Er moet minimaal 1 intake zijn bij de psycholoog, waarna de patiënte op eigen
215 verzoek contact kan houden/ weer opnemen;
216 - Psychologische hulp moet niet alleen gericht zijn op de patiënte, maar ook op de
217 gezinsleden of een eventuele partner (de context);
218 - Blijf met regelmaat peilen naar de behoefte aan psychologische ondersteuning;
219 - Bij alle diagnosen is er behoefte aan blijvende controle door een gynaecoloog.
220 - Er moet aangepaste sekuele voorlichting gegeven worden: over seks en alles
221 wat ermee samenhangt.
222
223

224 **De huisarts/ eerste lijn:**

- 225 - De huisarts moet bij uitblijven van de menstruatie spoedig doorverwijzen naar
226 een gynaecoloog met expertise in de kindergynaecologie;
227 - De huisarts moet bij een vertraagde puberteitsontwikkeling spoedig
228 doorverwijzen naar een kinderarts of gynaecoloog met expertise.

229

230

231 **Literatuur**

232

233 Master-Hunter, T. & Heiman, D. L. (2006). Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am.Fam.Physician*, 73,
234 1374-1382.

235

236

237

238