

# PREMATUUR OVARIEEL FALEN, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Versie 1.0

Discipline  
Verantwoording

Monodisciplinair  
NVOG

# Omschrijving van het probleem

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Definitie

Prematuur ovarieel falen (POF) is de uitval van de ovariële functie voor het 40e levensjaar, na het optreden van de menarche<sup>1</sup>. Het gevolg van POF is enerzijds de uitval van de voortplantingsfunctie en anderzijds de afname van de hormonale activiteit van het ovarium. Het syndroom wordt gekenmerkt door een secundaire hypergonadotrope hypo-oestrogene oligo- of amenorroe en valt als zodanig in de groep WHO III (zie richtlijn 2). De incidentie neemt toe met de leeftijd: POF treft 1:1000 vrouwen onder de 30 jaar en neemt dan toe tot 1:100 onder de 40 jaar<sup>2</sup>. Bij 10% van de vrouwen met een secundaire amenorroe is de oorzaak POF<sup>3</sup>. De etiologie is divers, maar bij het overgrote deel van de vrouwen met POF wordt geen duidelijke oorzaak gevonden (zie tabel 1).

In deze richtlijn wordt een bespreking gegeven van de diagnostiek bij verdenking op ovarieel falen en van de behandelingsmogelijkheden met betrekking tot subfertiliteit en infertiliteit. De indicatiestelling van hormonale suppletie met de afweging van voor- en nadelen komt aan de orde. De aard van de suppletie valt grotendeels buiten het bestek van deze richtlijn.

## Nomenclatuur

*Ovariële dysgenese.*

Ontbreken van de aanleg van het ovarium dan wel het zeer vroeg verloren gaan daarvan. Leidt tot een primaire hypergonadotrope amenorroe zonder enige ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken.

*Primair ovarieel falen.*

Falen van de ovariële functie voordat de menarche kon optreden. Leidt tot een primaire hypergonadotrope amenorroe waarbij enige ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken aanwezig kan zijn.

*Secundair ovarieel falen (prematuur ovarieel falen, climacterium praecox).*

Falen van de ovariële functie na de menarche. Leidt tot een secundaire hypergonadotrope amenorroe met normale ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken.

*Resistant ovary syndrome.*

Term oorspronkelijk gebruikt bij POF-patiënten die resistent waren voor hoge doses gonadotrofinen en bij wie in de biopten van het ovarium vele primordiale follikels te zien waren.

*Premature menopauze.*

Term vooral gebruikt in de periode dat een ovariumbiopsie gebruikelijk was, voor vrouwen die geen follikels hadden in de ovariumbiopten.

*Incipiënt ovarieel falen (IOF) (occult ovarian failure, imminent ovarian failure).*

Dreigend, beginnend of verborgen ovarieel falen. Betreft vrouwen met een regelmatige cyclus met een verhoogd vroeg-folliculair FSH en subfertiliteit. Het gaat hier dus niet om een te vroege overgang.

## Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Diagnostiek

### • Anamnese

De anamnese verloopt zoals gebruikelijk bij secundaire amenorroe (zie Richtlijn [Anovulatie en kinderwens](#)). Met name opvliegers en nachtzweeten duiden specifiek op POF. Extra aandacht is noodzakelijk voor de

familie-anamnese in relatie tot het familiair voorkomen van POF, de associatie met het fragiele-X-syndroom en het familiair voorkomen van auto-immuunziekten zoals de ziekte van Graves, de ziekte van Addison, myasthenia gravis en SLE. Ook zonder een positieve familie-anamnese kunnen deze en andere auto-immuunziekten voorkomen in associatie met POF.

**Tabel 1.** Etiologie van prematuur ovarieel falen

|                                              | <i>oorzaak</i>                                                                                                                              | <i>frequentie van voorkomen binnen de groep POF-patiënten</i>                                                             |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>iatrogeen</i>                             | – radiotherapie<br>– chemotherapie<br>– chirurgie                                                                                           | 2%<br>3%<br>onbekend                                                                                                      |
| <i>infectie</i>                              | – ernstige PID?<br>– virale infecties (bof)                                                                                                 | onbekend<br>onbekend                                                                                                      |
| <i>enzymdeficiënties</i>                     | –<br>galactose-1-fosfaat-uridyl-transferasedeficiëntie (= galactosemie)<br>– 17"-hydroxylase-deficiëntie*<br>– 17-20 desmolase-deficiëntie* | zeldzaam, 60% krijgt POF<br>zeldzaam                                                                                      |
| <i>genetisch: cytogenetische afwijkingen</i> | – XO-syndroom van Turner<br><br>– mozaïekvormen XO/XX e.a.<br>– deleties, inversies, X-autosomale translocaties                             | 2,5-13% van de vrouwen met POF heeft een abnormaal karyotype                                                              |
| <i>genetisch: genmutaties</i>                | – premutatie FMR1-gen (fragiele X mental retardation gene)<br><br>(FSH-receptor op 2p)**<br><br>(FSH $\beta$ -subunit op 11)**              | FMRI-premutatie in sporadische POF 2-4%, in familiale POF 8-12% komt vrijwel uitsluitend voor in Finland<br>zeer zeldzaam |
| <i>auto-immuun</i>                           | – T-lymfocyten-autoantistoffen                                                                                                              | 1%                                                                                                                        |
| <i>idiopathisch</i>                          |                                                                                                                                             | 60-70%                                                                                                                    |

\* geeft meestal een primaire amenorroe, secundaire amenorroe is wel beschreven

\*\*geeft uitsluitend een primaire amenorroe

#### • Hormonaal onderzoek

Oorspronkelijk werd de diagnose retrospectief gesteld bij een amenorroe van meer dan 1 jaar en een hypergonadotrope status. De meest gebruikte criteria voor het stellen van de diagnose zijn een amenorroe van 4 maanden met een serum-FSH > 40 IU/l (tweemaal bepaald en ten minste eenmaal verhoogd), gecombineerd met een serum-estradiol < 100 pmol/l. Bij een oligomenorroe ligt de situatie gecompliceerder. Net als in het 'fysiologische climacterium' kan de hormonale status sterk wisselen van normogonadotroop tot duidelijk hypergonadotroop. Regelmatig kan nog oestrogeenproductie worden gezien, soms ook een progesteronstijging. Dit betekent dat bij een eenmalige bepaling de diagnose ten onrechte kan worden verworpen. Bij een oligomenorroe kunnen bepalingen op meerdere tijdstippen nodig zijn. POF kan gepaard gaan met een functiestoornis van andere endocriene organen, met name de schildklier en

(zelden) de bijnier.

#### • Autoantistoffen

De betekenis van de aanwezigheid van autoantistoffen is nog steeds onduidelijk. De aanwezigheid van autoantistoffen tegen schildklier (TMA, antistof tegen schildkliermicrosomen) en bijnierschors (ACA, antistof tegen bijnierschors en SCA, antistof tegen steroïdproducerende cellen) betekent een verhoogde kans op disfunctie van deze organen<sup>4,5</sup>. De prevalentie van TMA bij POF-patiënten ligt tussen de 10% en de 25%. Dit is overigens vergelijkbaar met de prevalentie onder gezonde oudere vrouwen (45-55 jaar)<sup>4</sup>. Screening van de schildklierfunctie bij patiënten met TMA kan schildklierdisfunctie in een vroeg (preklinisch) stadium opsporen, maar het is niet duidelijk of dit ook gezondheidswinst oplevert. De prevalentie van SCA bij POF-patiënten zonder auto-immunziekten ligt tussen de 1% en de 10%. De grote variatie in prevalentie hangt waarschijnlijk samen met de samenstelling van de populaties. Onder POF-patiënten die zich melden bij de gynaecoloog ligt de prevalentie van SCA waarschijnlijk dicht bij de 1%. In aanwezigheid van antistoffen tegen bijnierschors ontwikkelt 50% in de toekomst klinische of subklinische morbus Addison<sup>5</sup>. Met name de subklinische vorm kan onder stress plotseling tot een volledig ziektebeeld leiden, dat helaas dan niet altijd snel wordt ontdekt. In aanwezigheid van antistoffen tegen bijnierschors kan het dus zinvol zijn om regelmatig een functietest van de bijnier (ACTH-test) te verrichten. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over het juiste screeningsinterval. Overwogen kan worden eenmaal per jaar te testen. De ACTH-test kan uitgevoerd worden door een endocrinologisch geschoolde gynaecoloog of een internist-endocrinoloog. In geval van een afwijkende test dient overlegd te worden met een internist-endocrinoloog. Er is geen relatie tussen de aanwezigheid van antistoffen en de kans op een spontane zwangerschap.

#### • Diagnostische laparoscopie met biopten en echoscopisch onderzoek

POF kan het gevolg zijn van voortijdige depletie van de eicelvoorraad in het ovarium of van ongevoeligheid van de follikels voor endogeen (en/of exogeen) FSH; het onderscheid is alleen d.m.v. histologisch onderzoek van biopten van het ovarium te maken. Deze biopten zijn echter niet representatief en hebben geen voorspellende waarde t.a.v. het optreden van zwangerschap. Daarnaast is er geen therapie beschikbaar voor welke vorm van POF dan ook. Derhalve heeft het afnemen van ovariumbiopten dus geen waarde en dient het achterwege gelaten te worden.

Ook de aan- of afwezigheid van follikels bij echoscopisch onderzoek heeft geen consequenties voor de behandeling, en geen predictieve waarde met betrekking tot de kans op een spontane zwangerschap. Er is voor deze beide onderzoeken geen plaats in de diagnostiek van POF.

#### • Genetisch onderzoek

Karyotypering kan duidelijkheid geven over de oorzaak. Bij 2,5-13,3% van de POF-patiënten is er sprake van een chromosomale afwijking. In het geval van XO- en mozaïekvormen is het waarschijnlijk dat er sprake is van voortijdige depletie van de eicelvoorraad. Voor kleinere deleties, inversies en X-autosomale translocaties is dit onbekend.

Karyotypering heeft voor de vrouw zelf meestal geen consequenties, wel voor eventuele zusters en met name voor dochters.

Indien er sprake is van een premutatie van het FMR1-gen kan een zoon of dochter geboren worden met een volledige mutatie en daarmee het fragiele-X-syndroom. De prevalentie van de premutatie in een populatie sporadisch idiopathische POF-patiënten wordt rond de 2-4% geschat. De prevalentie onder familiale POF-patiënten ligt hoger, waarschijnlijk rond de 8-12%.

## Fertiliteit

#### • Spontane kans op zwangerschap

De kans op zwangerschap op enig tijdstip nadat de diagnose gesteld is ligt tussen de 5% en 10% en lijkt niet gerelateerd aan een specifieke fertiliteitsbehandeling. De meeste zwangerschappen zijn ontstaan tijdens het gebruik van oestrogenen. De kans op een miskraam lijkt gelijk aan die van de standaardpopulatie, namelijk 20%. Er zijn geen publicaties over kinderen met aangeboren afwijkingen en/of afwijkende karyotyperingen uit moeders met POF en een normaal karyotype. Het aantal zwangerschappen waarvan de uitkomst beschreven

is, is echter te klein om een verhoogd risico op chromosomale afwijkingen uit te sluiten. Op dit moment is POF geen indicatie voor antenatale diagnostiek. Hierbij dient overwogen te worden dat de kans zeer groot is dat er niet opnieuw een zwangerschap zal optreden. Indien gewenst wordt geadviseerd zoveel mogelijk gebruik te maken van niet-invasieve antenatale diagnostische methoden.

- **Herstel van de ovariële functie**

Het gebruik van GnRH-agonisten en oestrogenen, al dan niet gecombineerd met gonadotrofinen, heeft in gerandomiseerde studies zijn nut niet bewezen. Hetzelfde geldt voor immunomodulators als danazol en corticosteroiden. Kortom: er is geen behandeling die de spontane kans op zwangerschap positief kan beïnvloeden. Buiten een onderzoeksverband is er dus geen plaats voor een behandeling met het doel ovulatie te induceren en zwangerschap te bewerkstelligen.

- **Eiceldonatie**

De enige behandeling die een reële kans op zwangerschap biedt, is eiceldonatie. De kans op een levend geboren kind per behandeling varieert sterk in de literatuur (10-20%). De kans op succes wordt in grote mate bepaald door de leeftijd van de donor. In Nederland is het vrijwel niet mogelijk gebruik te maken van een anonieme donor. Dit betekent dat een vrouw met POF zelf een donor moet vinden. Patiënten kunnen voor verdere informatie worden verwezen naar Freya ([www.Freya.nl](http://www.Freya.nl)).

## Hormonale suppletie

- **Klachten**

De eerste en belangrijkste reden om vrouwen met POF hormonale suppletie (HST) aan te bieden is de behandeling van klachten. Analooq aan de gewone overgang kan er sprake zijn van typische en atypische klachten. Typische klachten zijn gerelateerd aan de oestrogeendeficiëntie (of de wisselende spiegels): nachtzweeten, opvliegers, atrofie van het epitheel van de vagina leidend tot dyspareunie en atrofische vaginitis, en atrofie van het epitheel van de urethra en de blaas leidend tot mictieklachten. Atypische klachten zijn divers: vermoeidheid, prikkelbaarheid, gejaagdheid, stemmingswisselingen, gewrichtsklachten, droge huid, droge ogen, libidoverlies. Vaak leidt dit scala aan klachten tot relatieproblemen en seksuele problemen. Typische klachten zullen in het algemeen goed reageren op hormonale suppletie. Atypische klachten zoals stemmingswisselingen reageren in aanwezigheid van typische klachten zoals opvliegers vaak ook goed. Wanneer er alleen sprake is van atypische klachten is het effect veel minder duidelijk. Niet alle POF-patiënten hebben last van opvliegers. Het is van groot belang dat er ook aandacht is voor de psychosociale problemen. Verwijzing voor professionele ondersteuning kan gewenst zijn. Ook lotgenotencontact kan erg nuttig zijn (Freya).

- **Osteoporose**

POF-patiënten die niet behandeld worden met hormonale suppletie hebben een lagere botmineraaldichtheid. Oestrogeendeficiëntie is de sterkste enkelvoudige risicofactor voor het ontstaan van osteoporose. Davies et al. vonden een gemiddelde reductie van de botmineraaldichtheid van 15% bij vrouwen met amenorroe [6]. Het verlies aan botmineraaldichtheid was gerelateerd aan de duur van de amenorroe en niet aan de onderliggende afwijking. Bij 5% was er sprake van een atraumatische fractuur. Metka et al. vonden een pathologische botmineraaldichtheid bij 50% van de onderzochte vrouwen met WHO-III-amenorroe<sup>7</sup>. De consensus en het Gezondheidsraadrapport Osteoporose adviseren 'case-finding'; de Gezondheidsraad acht oestrogeendeficiëntie (menopauze vóór het 45e levensjaar) een risicofactor en adviseert bij deze vrouwen de botmineraaldichtheid te meten om het risico nader te preciseren<sup>8</sup>. Preventie van osteoporose kan bestaan uit het geven van HST (oestrogenen of tibolon) of SERM's (selective estrogen receptor modulators). De keus zal primair bepaald worden door de vraag of ook climacteriële klachten behandeld moeten worden. SERM's hebben geen positieve invloed op climacteriële klachten<sup>9</sup>.

Bij een T-score van  $-2,5$  is er sprake van osteoporose en dient behandeling te worden overwogen tot de leeftijd van 70 jaar<sup>8</sup>. Osteoporose kan behandeld worden met HST of SERM's. Een alternatief kunnen bisfosfonaten zijn. Deze groep medicamenten heeft echter nogal wat bijwerkingen op het maag-darmkanaal. De veiligheid op lange termijn is nog niet onderzocht en op dit moment wordt aangeraden de behandeling

maximaal drie jaar voort te zetten. De behandeling van osteoporose dient in samenspraak met de internist plaats te vinden.

Er zijn weinig gegevens over de mortaliteit bij POF ten gevolge van osteoporose, en helemaal geen over de kwaliteit van leven.

#### • Cardiovasculaire aandoeningen

Sommige studies laten een duidelijke toename van de cardiovasculaire mortaliteit zien bij een vroege menopauze, andere niet. Epidemiologische studies zijn verdeeld over het bestaan van een gunstig effect van HST op de 'overall' mortaliteit. Langlopende gerandomiseerde studies zijn echter niet beschikbaar. Het is nog te vroeg om het cardiovasculaire risico op zichzelf als argument te hanteren voor invoering van HST<sup>10</sup>.

#### • De ziekte van Alzheimer

De gegevens omtrent het ontstaan en het beloop van de ziekte van Alzheimer en oestrogenen zijn nog te schaars om in de overwegingen van het gebruik van HST bij POF betrokken te kunnen worden.

#### • Mammacarcinoom

Een menopauze voor het veertigste jaar gaat gepaard met een lager risico op mammacarcinoom<sup>11 12</sup>. In sommige studies wordt geen effect gezien van het gebruik van oestrogenen op het risico op mammacarcinoom, maar in een aantal epidemiologische studies is een verhoogd relatief risico gevonden bij langdurig gebruik van oestrogenen<sup>12</sup>.

Er zijn weinig studies waarin specifiek bij vrouwen met een menopauze voor het 40e jaar gekeken is naar het risico van mammacarcinoom en de invloed van langdurig oestrogeengebruik. Men zou kunnen veronderstellen dat het risico van mammacarcinoom bij oestrogeengebruik tot het 51e jaar gelijk zou zijn/worden aan dat van vrouwen met hun menopauze op deze leeftijd.

Het effect van de combinatie van oestrogenen en progesteron ten aanzien van het risico van mammacarcinoom wordt momenteel onderzocht.

Vrouwen die de anticonceptiepillen gebruiken krijgen geen advies op jonge leeftijd mammografische screening te ondergaan ondanks een licht verhoogd risico tot 10 jaar na het staken van OAC<sup>13</sup>. Zowel het lagere a priori risico van deze groep als de geringere betrouwbaarheid van het mammogram zullen de effectiviteit van screening in deze jonge groep negatief beïnvloeden. Op dit moment zijn er geen gegevens beschikbaar over het nut van mammografische screening bij jonge vrouwen. Na de fysiologische menopauze (dus bij oudere vrouwen) wordt bij HST-gebruik langer dan 5 jaar geadviseerd eenmaal per 2 jaar een mammografie te verrichten. Bij het ontbreken van data kan vanuit pragmatische overwegingen in overleg met de vrouw besloten worden vanaf het 40e of het 45e levensjaar de laatstgenoemde strategie te volgen.

#### • Adviezen over hormoongebruik

Op dit moment wordt geadviseerd HST als suppletie te gebruiken tot 51 jaar, de gemiddelde leeftijd van de gewone menopauze. Men moet zich realiseren dat HST geen anticonceptie is. Indien sluitende anticonceptie gewenst is kan een anticonceptiepillen worden geadviseerd of HST gecombineerd met andere anticonceptiemethoden.

Het is algemeen bekend dat in aanwezigheid van een uterus oestrogenen en progestagenen gecombineerd dienen te worden gegeven. Een sequentieel regime geeft bij 50-95% maandelijkse onttrekkingsbloedingen afhankelijk van de oestrogeendosering; een continu gecombineerd schema of tibolon kan de eerste maanden aanleiding geven tot irregulair vaginaal bloedverlies (bij 30%).

Een alternatief steroïd is tibolon, dat door afwezigheid van endometriumstimulatie zonder toevoeging van een progestativum gebruikt kan worden.

De SERM raloxifen bestrijdt climacteriële klachten niet en kan ze zelfs doen toenemen. Gezien het gunstige effect op de botmineraaldichtheid en het gunstige risicoprofiel met betrekking tot de mammae is raloxifen een goede optie indien er geen climacteriële klachten bestaan en behoud of herstel van de botmineraaldichtheid wordt nagestreefd.

Suppletie met androgene steroïden is nog steeds een controversieel onderwerp. Enerzijds is de androgeenproductie vanuit de bijnier intact en is er dus weinig reden om aan te nemen dat deze moet worden aangevuld. Anderzijds zijn er studies die suggereren dat behandeling met geringe doses testosteron een gunstig effect kan hebben op therapieresistente moeheid en libidoverlies<sup>14</sup>. In Nederland wordt het nog weinig

toegepast. Er zijn ook nog geen preparaten op de markt specifiek voor gebruik bij vrouwen. De momenteel beschikbare preparaten zijn hooggedoseerd en gaan gepaard met bijwerkingen in de zin van virilisatie.

## Conclusie en advies

1. Bij verdenking op prematuur ovarieel falen is in geval van een amenorroe één FSH-bepaling voldoende om de diagnose te stellen. In het geval van een oligomenorroe zijn meerdere bepalingen nodig. Om fouten in de interpretatie te voorkomen dienen in geval van oligomenorroe tevens serum-LH, estradiol en progesteron bepaald te worden.
2. Diagnostische laparoscopie met biopsieën in het kader van de diagnostiek is obsoleet. Echoscopie van het ovarium draagt niet bij aan de diagnostiek noch aan het bepalen van de kans op een spontane zwangerschap.
3. Indien de diagnose gesteld is dient de functie van de schildklier gecontroleerd te worden door middel van een TSH-bepaling. Ter bepaling van het toekomstig risico van bijnierafwijkingen kunnen antistoffen tegen bijnierschors (ACA) worden bepaald. In aanwezigheid van deze antistoffen kan jaarlijkse controle van de bijnierfunctie door middel van een ACTH-test zinvol zijn. Ter bepaling van het toekomstig risico op schildklierafwijkingen kunnen antistoffen tegen schildkliermicrosomen bepaald worden (TMA). In aanwezigheid van deze antistoffen kan regelmatige (b.v. jaarlijkse) controle van TSH overwogen worden.
4. Karyotypering en screening op de premutatie van het FMR1-gen dient te worden besproken.
5. De voor- en nadelen van diverse vormen van HST dienen te worden besproken. Verlichting van klachten vormt de primaire indicatie voor HST.
6. De mogelijkheid van psychologische begeleiding en lotgenotencontact moet worden aangeboden.
7. De kans op spontane zwangerschap en de mogelijkheid van eiceldonatie dient te worden besproken. De kans op zwangerschap is niet gerelateerd aan enige behandeling en wordt geschat tussen de 5-10%. Eiceldonatie is de enige behandeling met een bewezen reële kans op zwangerschap.
8. Het verdient aanbeveling bij elke POF-patiënte een bepaling van de botmineraaldichtheid te verrichten. Wanneer patiënte afziet van HST kan overwogen worden de meting te herhalen om te bepalen of er sprake is van versneld botverlies. Indien patiënte een 'fast looser' is kan zij deze wetenschap meenemen in afwegingen om al dan niet HST te gebruiken.
9. Langdurig gebruik van HST noopt niet tot andere gynaecologische controles dan de standaard binnen het BVO uitgevoerde controles van de cervixcytologie. Patiënte moet op de hoogte zijn van het feit dat persistierend onregelmatig bloedverlies wel reden is tot nader onderzoek. Daarnaast kan overwogen worden vanaf een bepaalde leeftijd (arbitrair) en HST gebruik langer dan 5 jaar, eenmaal per 2 jaar mammografische controles te verrichten.

## Adressen

### Patiënteninformatie

- Freya, Vervroegde overgang; folder no.17. Freya, postbus 476, 6600 AL Wijchen of via [www.freya.nl](http://www.freya.nl)
- Van Kasteren Y, Mol D, Pieterse J, Sterk J. Te jong voor de overgang. Leiden: Barabinsk (Lavendeltuin 2, 2317 NB), 1999 (ISBN 90 73983 16 9).

### Lotgenotencontact

- Freya, postbus 476, 6600 AL Wijchen; tel./fax (024) 645 10 88; website [www.freya.nl](http://www.freya.nl).
- Stichting Voorlichting Zelfhulp Gynaecologie (VZG), Nieuwegracht 24a, 3512 LR Utrecht; tel. (030) 231 05 58.

## Algemene literatuur

- Van Kasteren YM. Prematuur ovarieel falen. In: Kleiverda G, Vervest HAM, red. Voorlichting over



voorlichting. Utrecht: Van der Wees, 2000.

- Van Kasteren YM. Premature ovarian failure. Therapeutical and aetiological aspects. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam 1999.
- Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on the therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Hum Reprod Update 1999; 5: 483-92.
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocrine Reviews 1997; 18: 107-34.
- Oldenhave A, Jaszman LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM. Impact on climacteric and wellbeing: a survey based on 5213 women 39-60 years old. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 772-80.

## Colofon

© 2001 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 569e ledenvergadering dd. 13 september 2001 te Utrecht. Deze richtlijn is namens de Werkgroep Voortplantingsendocrinologie en Fertiliteit (VEF) en op verzoek van de sectie Menopauze opgesteld door een stuurgroep onder leiding van dr. Y.M. van Kasteren.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum 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 november 2001

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

[www.nvog.nl/](http://www.nvog.nl/)

## Referenties

1 - Coulam CB

Coulam CB. Premature gonadal failure. Fertil Steril 1982; 38: 645-55.

2 - Coulam CB

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. The incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67: 604-6.

3 - Aiman J

Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1985; 66: 9-14.

4 - Geul KW

Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. Clin Endocrinol 1993; 39: 275-80.

5 - Betterle C

Betterle C, Volpato M, Rees Smith B et al. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune disease: markers of low progression to clinical Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 932-8.

6 - Davies MC

Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. BMJ 1990; 301: 790-3.

7 - Metka M

Metka M, Holzer G, Heytmanek G, et al. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis. Fertil Steril 1992; 57: 37-41.

8 - Van de Putte LBA

Van de Putte LBA. Gezondheidsrapport Osteoporose. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 143: 2502-5.

9 - Hart W

Hart W, Netelenbos IC. Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) bij postmenopauzale vrouwen. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1771-6.

10 - Stehouwer CDA

Stehouwer CDA. Hormonale suppletie bij vrouwen in de postmenopauze: geen bewijs voor bescherming tegen hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145: 61-4.

11 - Titus-Ernstoff L

Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, Stampfer, Willet W. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 783-9.

12 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.

13 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer. Lancet 1996; 347: 1713-27.

14 - Davis S

Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1886-91.

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).