



Les 3

PMS/PMDD/PME
“Hormonale disbalans”

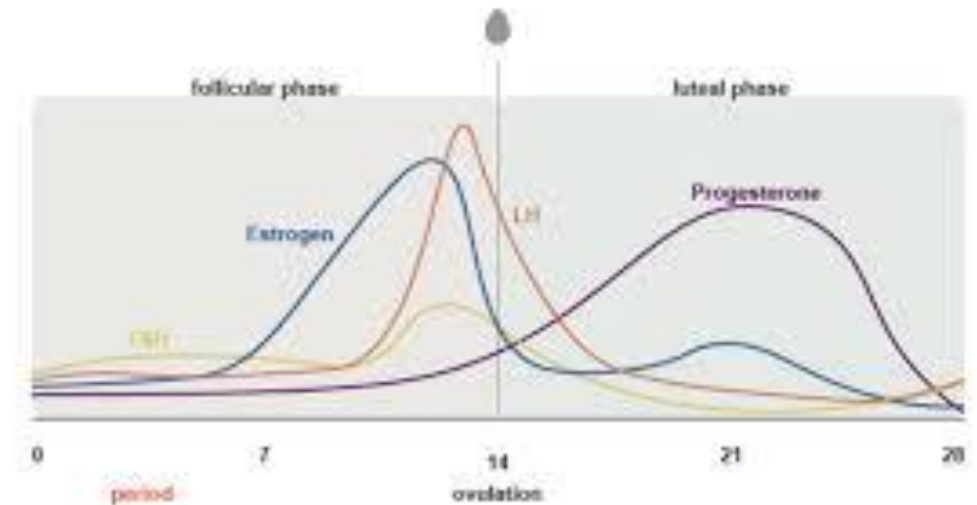
Inhoud

- Definities PMS/PME/PMDD
- Oorzaken
- Diagnostiek
- Mogelijke behandelingen

Definities- PreMenstrueel Syndroom (PMS)

Ca. 2 wkn voor menstruatie:

- Lichamelijk klachten
 - opgeblazen gevoel
 - pijnlijke en gespannen borsten
 - vocht vasthouden
 - Geestelijke klachten
 - prikkelbaarheid
 - stemmingswisselingen
 - vermoeidheid of gebrek aan energie
- >Schatting 5% van de vrouwen of 50%?



Definities- PreMenstrueel Syndroom (PMS)

Voorwaarden:

Minstens 1 goede week

Klachten treden iedere maand op

Moodswings 3 dgn voor start menses
≠ PMS

Klachten onder OAC ≠ PMS
("endocriene herinnering")

| maand | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| grijsplemen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gepenen borsten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| opgeblazen gevoel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| prickelbaarheid | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| wisselende stemming | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gepenenheid | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| somberheid | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| extra stress thuis/werk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| leuk menstruatie aan | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Geef de ernst van de klachten aan met behulp van onderstaande symbolen:

= geen

= matig

= mild

= ernstig

Definities- PreMenstruele Exacerbatie (PME)

- Een bestaande aandoening die verergert in de menstruele cyclus (typisch in de tweede helft van de cyclus)
 - Migraine
 - Spastische darm (IBS)
 - Bekkenklachten
 - Tinnitus (oorsuizen)
 - Depressie
 - Etc etc etc
- Waarschijnlijk door fluctuerende hormoonspiegels

Hormonale disbalans = zelfdiagnose

- Een onregelmatige menstruatie
- Gewichtstoename of -afname
- Eetbuien
- Veel dorst
- Een opgeblazen buik en spijsverteringsproblemen
- Huidproblemen
- Hoofdpijn (soms zelfs migraine)
- Haaruitval en broze nagels
- Gewricht- en/of spierpijn
- Vruchtbaarheidsproblemen en een laag libido
- Veel zweten
- Last van koude voeten, handen en een koude neus
- Vermoeidheid en slaapproblemen
- Stemningswisselingen
- Onrust en een opgejaagd gevoel
- Angst en/of depressie
- Concentratieproblemen

Definities- Hormonale disbalans

Diagnose(s)

- PCOS/oestrogeendominantie
- Obesitas
- Diabetes Mellitus
- Hypo/hyperthyreoidie
- Hyperparathyreoidie
- Chronische stress
- Ziekte van Addison (primaire bijnierschorsinsufficiëntie)
- Ziekte van Cushing
- (Peri)menopauze
- Etc etc

Definities - PMDD

- PreMenstrual Dysphoric Disorder – Fysieke en psychiatrische symptomen die een **ernstige beïnvloeding** geven in de luteale fase van de menstruele cyclus met een verbetering in de eerste helft van de cyclus
- 2013 DSM V
- 3-8% van de vrouwen wereldwijd heeft PMDD, prevalentie van 61% van vrouwen met blootstelling aan trauma
- 34% zelfmoordpoging
- 12 jaar tot diagnose PMDD

OORZAKEN

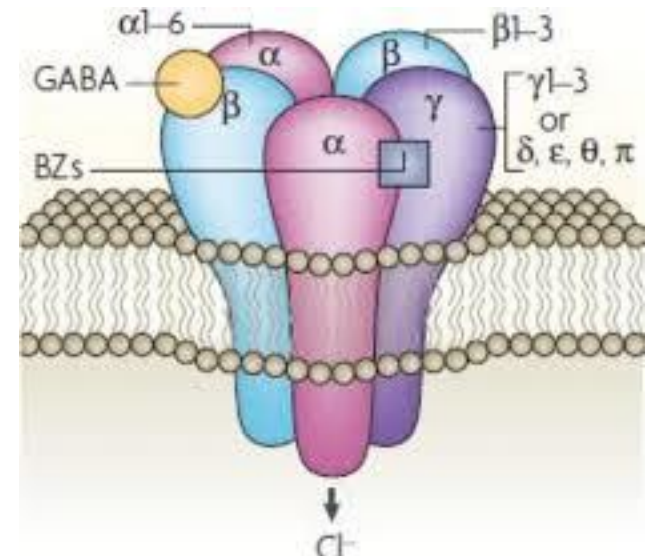
OORZAKEN PMS/PMDD

PMDD etiologie

- **Emotionele dysregulatie**
- **Fysiologische componenten psychofysiologische veranderingen zoals bij angststoornissen en veranderde serotonine neurotransmissie in de luteale fase**
- **Persoonlijkheidstrekken en stress (kindermishandeling)**
- **Neuro-inflammatie en stressoren**
- **Hormonale verschillen?: PHASE study 2024 -> vroege stijging progesteron-> hogere preovulatoire progesteronwaarden en meer acute daling in de luteale fase-> associatie met depressie**

PMDD studies

- GABA_A receptor – ontspanning & sedatie
 - Lower mRNA expression of the delta subunit of the GABA_A receptor during the luteal phase compared to the follicular phase. (sensitivity to neurosteroid modulation) (Stiernman et al. Transl Psychiatry 2025 Jul)
- Allopregnanolon (metaboliet progesteron)
 - PMDD: **anxiety and irritability at lower levels**, Also, the varying levels of neuroactive steroids in general seem to worsen the symptoms. (Br J Psychiatry . 2025 Jun [Bixo](#) et al)
 - The ratio of ISO/ALLO levels in PMDD may be related to an abnormal response in the emotional regions of the brain (Transl Psychiatry 2023 Stiernman et al)



PMDD studies

- Veranderingen in het limbisch systeem (progesteronreceptoren) en dunnere cortex in de linker hemisfeer

These alterations can be distinguished from controls with an accuracy up to 74%. (Dubo et al. Transl Psychiatry 2022)

-> Oorzaak in de hoek van de progesteron(metabolieten)

Diagnostiek

Diagnostiek PMS/PMDD

Figuur 1.2 Dagelijkse registratie van ernst van problemen (DRSP) vragenlijst

Dag van de menstruatiecyclus (Dag 1 moet het begin zijn van de menstruatie)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| Ik voelde me depressief, verdrietig of down | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me hopeloos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me waardeloos of schuldig | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me angstig, gespannen, opgesloten of scherp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had stemmingswisselingen (b.v. voelde me plotseling verdrietig of boosaardig) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik was gevoeliger voor afwijzing of gevoelens werden gemakkelijker gekwetst | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me boos, prikkelbaar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had conflicten of problemen met mensen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had minder interesse in gebruikelijke activiteiten (b.v. werk, school, vrienden, hobby's) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had moeite mij te concentreren | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me lusteloos, moe, vermoeid of had een gebrek aan energie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had een verhoogde eetlust of at overmatig | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had bunkering naar specifieke voedingsmiddelen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik slaap meer, nam dutjes of ik vond het moeilijk om op te staan wanneer het de bedoeling was | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had moeite om in slaap te vallen of in slaap te blijven | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik voelde me overvloedig of dat ik het niet aankon | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had excessief riet in de hand | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had gevoelige borsten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had zwelling van mijn borsten, voelde opgeblazen aan of ik had gewichtstoename | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had hoofdpijn | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ik had gewichts- of spierpijn | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ten minste een van de hierboven genoemde problemen veroorzaakte een verminderde productiviteit of inefficiënte leeractiviteit op school of thuis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ten minste een van de hierboven genoemde problemen had betrekking op hobby's, sociale activiteiten (b.v. vermaats of doof mensen) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ten minste een van de hierboven genoemde problemen verstoortte de relaties met anderen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Menstruatie: H = zwaar; M = gemiddeld; L = licht of vlekken; leeg laten voor geen bloeding | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Totaal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Diagnostiek PME

- bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, trombocyten,)
- Ferritine
- Vitamine B12
- Foliumzuur
- TSH
- Vrij T4
- Anti-TPO (bij verdenking auto-immuun)
- Totaal calcium
- Albumine (voor gecorrigeerd calcium)
- PTH
- 25-OH Vitamine D
- Nierfunctie
- Leverfunctie (ALAT, ASAT, GGT)

- FSH
- Estradiol
- Progesteron
- Prolactine
- LH (optioneel)
- DHEA-S
- 17-OH progesteron (bij verdenking NCAH)
- Testosteron totaal
- SHBG
- HbA1c
- Nuchter glucose
- Lipidenspectrum

Overig?

Behandelopties

Behandeling PMS/PMDD/PME

- “Cycling” (geen overcompensatie)
- Leefstijladviezen (cafeïne, nicotine, slaap, alcohol, suiker)
- Cognitieve gedragstherapie
- Supplementen?
- Lichttherapie?
- Laaggedoseerd SSRI/antidepressiva intermitterend (im) continu (c)
- (Orale) anticonceptie
- Progesteron only (im/c)
- HST
- GnRH agonist (en add back HST)
- Chirurgie
- Gabapentine
- Low dose Naltrexon

Behandeling PMS/PMDD(PME)

Laaggedoseerd SSRI (fluoxetine, sertraline, paroxetine)

-> intermitterend (luteaal, bij klachten)

danwel continu (c)

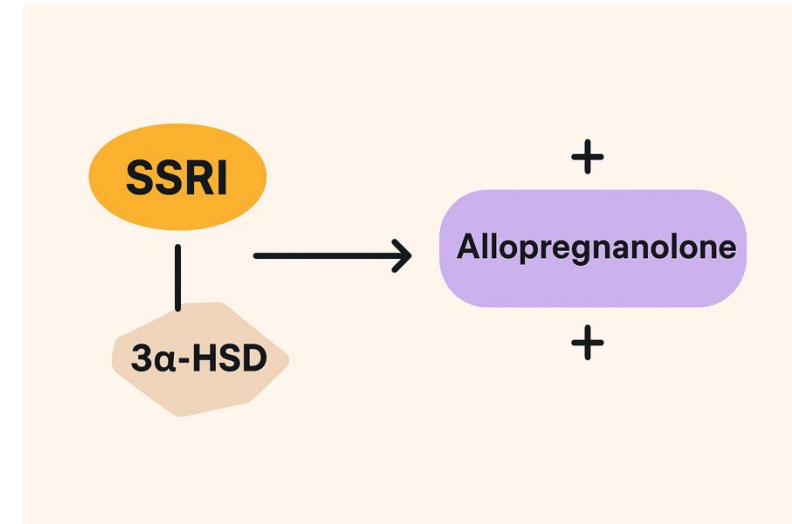
Voordeel:

bij luteaal gebruik geen nadelige effecten in de “goede weken”

Nadeel:

veel bijwerkingen

slechte reputatie



SSRI

Meta-Analysis. Cochrane Database Syst Rev(2024)

Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Jespersen et al.

Effectiviteit max 50% (mn bij continu gebruik)

Mogelijk sprake selectie bias, 68% van de onderzoeken gefinancierd door de farmaceutische industrie

Behandeling PMS/PMDD/PME

Orale anticonceptie:

→ Voorkeur drosperinon als progestageen, ook Zoely (estradiol/ nomegestrolacetaat)

Voordelen:

Volledige cyclusermning en positieve effecten op menses

Vermindering risico op ovariumcarcinoom en endometriumcarcinoom (30 -50%)

Anticonceptie

Nadelen:

Bijwerkingen (stemming, RR, trombo-embolie, meningeomen bij nomegestrol monotherapie)

Licht verhoogd risico op mammacarcinoom (RR 1,3)

Metabole flexibiliteit??

Behandeling PMS/PMDD/PME

- Nuvaring, implanon, evrapatch alternatieven
- Mirena -> mogelijk ovulatieremming in eerste jaren
tevens psychologisch effect amenorroe (80%)
- Kyleena -> geen ovulatieremming en amenorroe in ca 20%

Behandeling OAC - progestagenen

| Gestagen | Antiestrogen | Estrogen | Androgen | Antiandrogen | Glukokortikoide Aktivität | Antimineralokortikoide Aktivität |
|---------------------------|--------------|----------|----------|--------------|---------------------------|----------------------------------|
| Progesteron | + | - | - | (+) | + | + |
| Chlormadinonacetat | + | - | - | + | + | - |
| Cyproteronacetat | + | - | - | + | + | - |
| Medroxyprogesteron-acetat | + | - | (+) | - | + | - |
| Medrogeston | + | - | - | - | ? | - |
| Dydrogesteron | + | - | - | - | ? | (+) |
| Norethisteron | + | + | + | - | - | - |
| Levonorgestrel | + | - | + | - | - | - |
| Gestoden | + | - | + | - | (+) | + |
| Etonogestrel | + | - | + | - | (+) | - |
| Norgestimat | + | - | + | - | ? | ? |
| Dienogest | + | - | - | + | - | - |
| Tibolon | + | + | ++ | - | - | - |
| Drospirenon | + | - | - | + | - | + |
| Trimegeston | + | - | - | (+) | - | (+) |
| Promegeston | + | - | - | - | + | - |
| Nomegestrolacetat | + | - | - | + | - | - |
| Nestoron | + | - | - | - | - | ? |
| Progesteron | + | - | - | (+) | + | + |

Desogestrel heeft een lage androgene werking en geen significante glucocorticoïde of antimineralocorticoïde werking



++ sterk werkzaam, + werkzaam, (+) schwach werkzaam, - unwirksam, ? unbekannt

OAC - drospirinon

Cochrane Database Syst Rev (2023) Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Ma et al

- **OR = 1.65 (95% CI 1.13–2.40)**
- **Placeborespons = 36%**
- **Drospirenon+EE: ~39–58% respons**

Behandeling progesteron only

- PMS, in vroege perimenopauze
 - Dosering van 100-200 mg oraal, vaginaal, rectaal
 - Continu, luteaal of luteaal verhogen bij klachten
- PME, start low, go slow
- PMDD lage doseringen niet afdoende of zelfs een averechts effect
 - > Hooggedoseerd progesteron behandeling

PMDD

Hooggedoseerd progesteron: Katharina Dalton (1916)

- Chiropracist, General Practitioner
- Progesteronbehandeling in PME (migraine, astma, epilepsie) en PMS (PMDD)
- 1954 eerste PMS-kliniek
- 7 boeken over PMS

400 mg supp. gemicroniseerd progesteron in de luteale fase gecombineerd met een dieet
Supp's meerdere keren per dag tot symptomen verdwenen

(Zie ook Carol Peterson, Phyllis Bronson, Louise Newson, Hannah Ward)

Evidence

- Niet beter dan placebo (30%)
 - Freeman et al 1995 JAMA Oral progesterone no better than placebo. (luteal, 3 cycles high dose, mean 1760 mg)
 - Freeman et al 1990 JAMA Ineffectiveness of progesterone supp for PMS (luteal, 2 cycles, 800 mg)
- [Cochrane Database Syst Rev. 2012 Progesterone for premenstrual syndrome \(Ford et al\)](#)

The trials did not show that progesterone is an effective treatment for PMS nor that it is not. Neither trial distinguished a subgroup of women who benefited, nor examined claimed success with high doses.

(2/16 trails, 400 mg & 800 mg)

Discussie Cochrane syst review

- It has been suggested that progesterone therapy is less effective if it is not started before the day that symptoms are expected (Dalton 1984), and it should be continued until menstruation to prevent precipitation of symptoms.
- It has been argued that women vary also in their biological demand for progesterone and that doses of up to six 400 mg suppositories are needed for some women (Dalton 1977). Therefore doses in these trials, although comparable with the amount usually considered adequate, are towards the low end of the range which Dalton used and may possibly have been insufficient for some participants.

Veiligheid

Geen direct ernstige bijwerkingen in:

- 200 mg gemiddeld in HRT
- 400 mg oraal progesteron in onderzoek cocaineverslaving (2022)
- 400 mg vaginale toediening in vruchtbaarheidsonderzoek
- 600 mg sublinguale toediening in vruchtbaarheidsonderzoek
- Cyclogest (800 mg) en Crinone (270 mg) in vruchtbaarheidsonderzoek
- Vaginale toediening 1200 mg (PMS)
- Gemiddelde dosering 1750 mg (oraal) in PMS onderzoek
- Maximale dosering 3600 mg (oraal) in PMS onderzoek

Veiligheid

- Geen studies lange termijn effecten hooggedoseerd progesteron (1200 – 2700 mg oraal per dag)
serumspiegel 38 nmol/l (normale luteale waarde) tot 267 nmol/l (vergelijkbaar met graviditeit)
- Progesteron serumwaarden zijn omgekeerd evenredig gecorreleerd met de duur van de behandeling
- Associatie met insulineresistentie – hogere serumwaarden

Behandeling PMS/PMDD/PME

- HST zoals reeds eerder besproken, mogelijk in hogere doseringen
 - Kulkarni protocol (PMDD) -> stapsgewijs HST of OAC met HST al dan niet met SSRI. Evidence?

Voordelen:

weinig bijwerkingen HST (progesteron)
oestradiol en progesteron separaat te evalueren

Nadelen:

geen ovulatierepressie, dus cyclus gerelateerde klachten
onoverzichtelijk

Behandeling PMDD/PME in late perimenopauze

GnRH agonist/GnRH antagonist -> stil leggen van de HPG as
Add back HRT ter preventie altijd geïndiceerd!

Voordelen:

geen cyclus meer die kan interfereren
zeker inzetbaar op latere leeftijd

Nadelen:

vaak injecties, oraal enkel off label
gevolgen lange termijn?

Gonadotrofine agonisten

Meta-Analysis. Cochrane Database Syst Rev (2025 Jun)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues for
premenstrual syndrome (PMS) Naheed et al

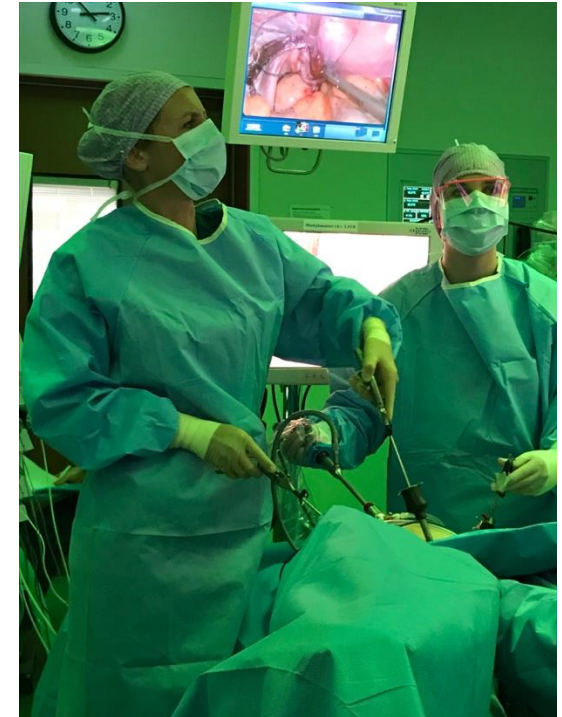
Conclusie:

GnRH agonists without add-back improved global symptoms of premenstrual syndrome. However, the induced menopausal side effects and potential complications preclude long-term use. We found insufficient evidence to suggest that side effects can be reduced by 'add-back' without decreasing the global efficacy of GnRH agonists.

Behandeling - chirurgie

- BSO \neq GnRH agonist
- Rol FSH?
- Geen synthese androgenen meer

- Te overwegen bij “poor responder” GnRH agonist



Conclusie

- Effectiviteit van alle interventies is matig -> keuze is zeer individueel
- Placebo effect van alle interventies ca. 30%
- Interventies lijken weinig risicovol (hooggedoseerd progesteron lijkt veilig te zijn, maar lange termijn studies ontbreken)