



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 30 mei 2024

Aanpak van menopauze



Juryrapport
Korte tekst

Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, A. BOURDA, E. BRUNEL, T. CHRISTIAENS, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, L. DIRIX, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, A. KANFAOUI, S. MARIEN, J. MEEUS, F. MOERMAN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, S. TURIN, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: H. DEPYPERE, S. ROZENBERG

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Lid CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

RIZIV: L. GRYPDONCK, E. SOETE

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

L. AMERYCKX, H. DEPYPERE, A. FIRQUET, G. HANS, A. JORIS, G. LAEKEMAN, P. NEVEN, S. ROZENBERG, M. STRUYVEN, M. VAN DE CASTEELE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

Consensusvergadering

30 mei 2024

Aanpak van menopauze

Juryrapport Korte tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen, het juryrapport en de video-opnames kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galilleelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- o Virginie Bedoret (huisarts)
- o Liesje Eyckmans (huisarts)
- o Pascale Grandjean (gynaecologe) Vicevoorzitter
- o Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- o Michèle Leunen (gynaecologe)
- o Jean Vandromme (gynaecoloog)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- o Hélène Henry
- o Margot Van Geem

Vertegenwoordigers van de apothekers

- o Pieter-Jan Verhulst
- o Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- o Kristien Paridaens (verpleegkundige)
- o Gauthier Wagneur (verpleegkundige)

Vertegenwoordigers van het publiek

- o Ilse De Vooght

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN AFKORTINGEN	1
INLEIDING	2
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Overzicht van de specialiteiten	5
i.4. Voorafgaande opmerkingen van de jury	5
BESLUITEN	6
1. Algemene inleiding over menopauze	6
1.1. <i>Hoe wordt ‘menopauze’ gedefinieerd?</i>	6
1.1.1. Natuurlijke menopauze.....	6
1.1.2. Geïnduceerde menopauze.....	6
1.1.3. Premature menopauze en vroege menopauze.....	6
1.1.4. Premenopauze	6
1.1.5. Postmenopauze	6
1.1.6. Perimenopauze	7
1.1.7. Menopauze transitie.....	7
1.2. <i>Hoe wordt de diagnose gesteld?</i>	7
1.2.1. Klinisch	7
1.2.2. Endocriene investigaties	7
1.2.2.1. FSH en oestradiol	7
1.2.2.2. Schildkliertesten.....	8
1.2.2.3. Prolactine investigatie	8
1.2.2.4. Zwangerschapshormoon.....	8
1.3. <i>Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?</i>	8
1.4. <i>Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?</i>	11
1.5. <i>Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?</i>	11
2. Farmacologische behandelingen	13
2.1. <i>Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?</i>	13
2.2. <i>Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?</i>	15
2.3. <i>Welke zijn hun ongewenste effecten?</i>	16
2.4. <i>Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?</i>	16
2.5. <i>Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?</i>	18
2.6. <i>Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?</i>	18
2.7. <i>Besluit</i>	18
3. Invloed van MHT op het bewegingsstelsel	19
3.1. <i>Osteoporose</i>	19
3.2. <i>Sarcopenie</i>	20
3.3. <i>Artralgie</i>	21
4. Invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/ symptomen	22
5. Invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen	23
6. Invloed van MHT op het risico op kanker	24
6.1. <i>Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét klachten?</i>	24
6.2. <i>Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder klachten?</i>	24
6.3. <i>Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét risicofactoren?</i>	24
6.3.1. Borstkanker	24
6.3.2. Familiaal genetisch belast (BRCA1)	26
6.3.3. Ovariumkanker	26

6.3.4.	Endometriumkanker	26
6.3.5.	Colorectale kanker	26
6.3.6.	Andere gastro-intestinale kankers	26
6.4.	<i>Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder risicofactoren?</i>	26
6.4.1.	Algemeen	26
6.4.2.	Borstkanker	27
6.4.3.	Endometriumkanker	27
6.4.4.	Bij hysterectomie	27
6.4.5.	Ovariumkanker	28
6.4.6.	MHT verlaagt risico op colorectale kanker	28
6.4.7.	Longkanker	28
6.4.8.	Cervixkanker	28
6.4.9.	Non-hodgkinlymfoom	28
6.5.	<i>Algemeen</i>	28
7.	Risicopopulaties voor MHT	30
7.1.	<i>Wie zijn dan de risicopopulaties waarbij men met extra voorzichtigheid MHT kan overwegen op te starten?</i>	30
7.2.	<i>Hoe ermee omgaan?</i>	31
7.3.	<i>Relatieve en absolute risico's van MHT</i>	34
8.	Niet-hormonale behandelingen	35
ALGEMEEN BESLUIT		37
BIBLIOGRAFIE		40



Lijst van afkortingen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Body Mass Index
CBT	Cognitieve gedragstherapie (Cognitive behavior therapy)
CEE	Geconjugeerde paardenoestrogenen (Conjugated equine estrogens)
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CHD	Coronaire hartziekte (Coronary heart disease)
COC	Combined oral contraceptive pill
CVA	Cerebrovasculair accident
DHEA	Dehydro-epiandrosteron
DVT	Diepe Veneuze Trombose
E2	Oestradiol
E3	Oestriol
E4	Oestetrol
EBM	Evidence Based Medicine
FSH	Follikelstimulerend hormoon
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Humaan choriongonadotrofine
HST	Hormonale substitutietherapie (=MHT: Menopauzale hormoontherapie)
kg	Kilogram
LNG-IUD	Levonorgestrel-releasing intrauterine device
m ²	Vierkante meter
mg	Milligram (10^{-3} g)
MHT	Menopauzale hormoontherapie
mL	Milliliter (10^{-3} L)
MPA	Medroxyprogesteronacetaat
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKB	Neurokinine B
POI	Premature ovariële insufficiëntie
POP	Progestative only pill
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studies (Randomized Controlled Trials)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SERM	Selectieve oestrogeenreceptor-modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator)
SLE	Systemische lupus erythematoses
SNRI	Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
T4	Levothyroxine
TIA	Transient Ischemic Attack
TSEC	Tissue-selective estrogen complex
TSH	Thyroidstimulerend hormoon (Thyroid stimulating hormone)
VMS	Vasomotorische symptomen
VTE	Veneuze trombo-embolie



Inleiding

Op donderdag 30 mei 2024 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de aanpak van menopauze.

Deze consensusvergadering is de 45^e in de reeks.

Dit onderwerp werd voorgesteld door de leden van het CEG, zich baserend op toch een aantal controversen die rond dit onderwerp heersen in de klinische praktijk. De aanpak van menopauze heeft betrekking op een groot aantal vrouwen, van uiteenlopende leeftijd en omvat heel wat diverse behandelingsmogelijkheden. Maar ook ondersteunende maatregelen zijn hierbij van groot belang. Het belang van het onderwerp wordt ook nog verder onderstreept door het feit dat ook vanuit het federaal parlement een oproep werd gelanceerd om het probleem van menopauze beter bekend te maken, de wetenschappelijke bestudering van het probleem te intensifiëren en de aanpak te rationaliseren. Al deze onderwerpen komen uitvoerig aan bod tijdens deze consensusvergadering.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod zal komen. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht zullen worden. We zijn blij hiervoor een beroep te kunnen doen op zeer hoogwaardige sprekers. Ik wil hierbij ook een woord van dank richten aan de experts die meewerkten in het Organisatiecomité, voor hun inzet tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. gynaecologen maar ook neurologen, geriateren en anderen.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of de Minister van Sociale Zaken.

De [volledige \(lange\) tekst](#) van de besluiten, het literatuuroverzicht ([volledige \(Engelse\) versie, samenvatting](#)), de [teksten van de experts](#) en de [methodologie](#) kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

Die [volledige tekst](#) bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of experts.

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).



i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (CEG). Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De [deskundigen](#) hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 30 mei 2024. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Expert advies/expert opinion

Sommige aanbevelingen uit Richtlijnen zijn gebaseerd op "expert advies/expert opinion". Voor bepaalde punten of aanbevelingen in de tekst zijn de juryleden overeengekomen om het advies van de voor de vraag gevraagde expert te volgen. In dat geval wordt de aanbeveling ook gevolgd door de vermelding "expert advies/expert opinion".

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

i.4. Voorafgaande opmerkingen van de jury

MHT – HST

De jury stelt een evolutie vast in de gebruikte terminologie. In de plaats van 'Hormonale substitutietherapie' (HST) wordt meer en meer 'Menopauzale hormoontherapie' (MHT) gebruikt.

De jury kiest ervoor de term **MHT** te gebruiken.

Oestradiol/estradiol (E2), oestriol/estriol (E3), oestetrol/estetrol (E4)

De jury stelt vast dat beide schrijfwijzen correct gebruikt kunnen worden en opteert voor het gebruik van **oestradiol, oestriol en oestetrol**.



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 30 mei 2024 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.

1. Algemene inleiding over menopauze

1.1. Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?

1.1.1. Natuurlijke menopauze

Het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden als gevolg van verlies van ovariële folliculaire activiteit zonder pathologische of fysiologische oorzaak. De term menopauze heeft betrekking op de laatste menstruatie. De diagnose wordt aldus retrospectief gesteld, één jaar later. De gemiddelde leeftijd is 51 jaar.

1.1.2. Geïnduceerde menopauze

Het uitblijven van de menstruatie ten gevolge van heelkundige verwijdering van beide ovaria of een iatrogene destructie van ovariële activiteit (o.a. na chemotherapie of radiotherapie).

1.1.3. Premature menopauze en vroege menopauze

Menopauze die veel vroeger intreedt dan de gemiddelde leeftijd van 51 jaar. Menopauze voor de leeftijd van 40 jaar is dus premature menopauze. POI (premature ovariële insufficiëntie) is echter een betere term om het vroegtijdig 'verlies' van ovariële functie te beschrijven. Het komt voor bij ongeveer 1% vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar en bij 0,1% onder de 30 jaar. Menopauze die intreedt tussen de leeftijd van 40 en 45 jaar is 'vroege' menopauze.

1.1.4. Premenopauze

De reproductieve periode vanaf de menarche tot de laatste menstruatie.

1.1.5. Postmenopauze

De periode vanaf de laatste menstruatie of sinds het chirurgisch verwijderen van de eierstokken/iatrogene beëindiging van ovariële activiteit.



1.1.6. Perimenopauze

De periode vanaf het optreden van de eerste klinische, biologische en endocrinologische veranderingen in een spontane cyclus tot een jaar na de laatste menstruatie. De periode kenmerkt zich o.a. door optreden van onregelmatige menstruatie en het ontstaan van vasomotorische klachten. Ze wordt gevolgd door een spontane menopauze.

1.1.7. Menopauze transitie

De periode voor de laatste menstruatie waarbij de menstruele cyclus steeds onregelmatiger wordt en vasomotorische of andere climacterische klachten vaker optreden. Deze transitie periode wordt opgedeeld in een 'vroeg' transitie waarbij de cyclus nog vrij regelmatig is maar korter of langer dan voorheen. In de 'late' transitieperiode zijn de cycli erg onregelmatig met vaak langere periodes van amenorroe vaak gevolgd door hevige of aanhoudende menstruatie. Deze worden afgewisseld met kort op elkaar volgende menstruaties. Het volume en patroon van de bloedingen varieert sterk tussen de cycli.

1.2. Hoe wordt de diagnose gesteld?

1.2.1. Klinisch

In de eerste plaats wordt de diagnose klinisch gesteld bij een gezonde vrouw (die geen anticonceptie gebruikt) boven de leeftijd van 45 jaar met:

- 1 jaar amenorroe: 'menopauze'
- Onregelmatige menstruatie en eventuele vasomotorische klachten: 'perimenopauze'.
- na hysterectomie of met LNG-IUD met vasomotorische klachten : 'perimenopauze of menopauze'.

1.2.2. Endocriene investigaties

1.2.2.1. FSH en oestradiol

FSH en oestradiol enkel testen bij:

- Vrouwen < 45 jaar met vasomotorische klachten en veranderingen in menstruele cyclus of LNG-IUD
- Vrouwen < 40 jaar: minimaal 2x bepalen met interval van 4-6 weken

Indien testing van FSH en oestradiol:

- Minstens 1 maand zonder anticonceptie
- Minstens 2 bloednames met 4-6 weken tussen
- FSH moet > 40 IU/mL en oestradiol moet < 25 IU/mL → indien meermaals deze waarde: bevestiging menopauze



1.2.2.2. Schildkliertesten

TSH en T4: schildklierdysfunctie kan symptomen van menopauze nabootsen alsook oorzaak zijn van onregelmatige menstruatie.²

1.2.2.3. Prolactine investigatie

Indicatie investigatie:

- Relevante klachten: o.a. bilaterale melkafscheiding
- Vrouwen < 45 jaar met veranderingen in de menstruele cyclus

1.2.2.4. Zwangerschapshormoon

HCG (Humaan choriogonadotrofine).

1.3. Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?

Uit de uiteenzetting van de expert over mogelijke klinische uitingen en epidemiologisch patroon, onthoudt de jury vooral de volgende punten:

1. Vasomotorische symptomen: vapers en nachtzweeten (Gold 2006)
2. Stemmingwisselingen en depressie: de perimenopauze en de vroege menopauze is een periode waarin vrouwen kwetsbaarder zijn voor het ervaren van depressieve symptomen alsook voor het ontwikkelen van klinische depressie. (2-5x hoger risico).
3. Slaapproblemen: een frequent vermelde klacht tijdens de perimenopauzale transitie. Moeilijk inslapen, maar vooral frequenter wakker worden (15%).
4. Concentratieproblemen, geheugenproblemen en brain fog: ongeveer 60% vrouwen van middelbare leeftijd melden geheugenproblemen tijdens de transitie periode.
5. Hoofdpijn en migraine: komen frequenter voor en/of verergeren vaak in de perimenopauze. Na intrede van de natuurlijke menopauze verbetert de 'hormonale' migraine geleidelijk. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)
6. Gewichtstoename en veranderende vetverdeling.

² De jury verwijst hier graag naar de sterke aanbevelingen uit de consensusvergadering "Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen" dd 24/11/22

https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20221124.pdf, waar te lezen staat:

De jury stelt voor om de NICE-aanbeveling van 2019 te volgen die erin bestaat om alleen de TSH te meten en vervolgens als een verhoogde waarde wordt vastgesteld, in hetzelfde monster het vrije T4 te bepalen. In het geval van een verlaagde TSH-spiegel moeten vrij T4 en T3 aan het monster worden toegevoegd om centrale hypothyroïdie of hyperthyroïdie op te sporen (Sterke aanbeveling). Het vrije T4 moet onmiddellijk worden bepaald bij een vermoeden van centrale hypothyroïdie (Expert opinion, sterke aanbeveling).

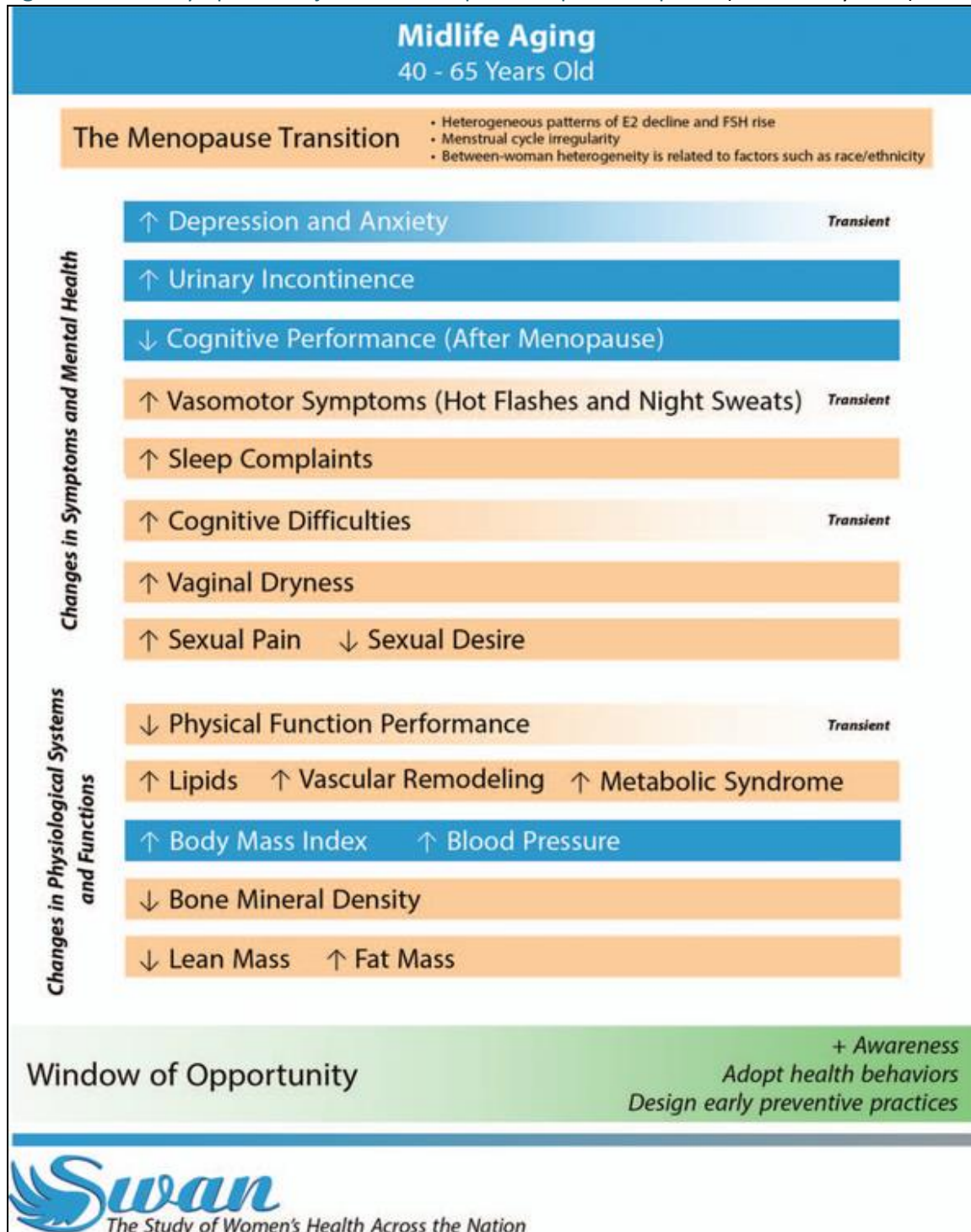


7. Musculoskeletale symptomen: spier- en gewrichtspijnen. Rond de periode van de menopauze vermelden tot 50% vrouwen musculoskeletale pijnen. Het is het dominante symptoom bij +/- 20% vrouwen in de overgang.
8. Genito-urinaire symptomen: het genito-urinair syndroom van de menopauze zijn symptomen geassocieerd aan de gevolgen van oestrogeen deficiëntie ter hoogte van de labia, vagina, urethra, blaas, bekkenbodemspieren, ligamenten en fascia. (El Khoudary 2019)
 - 8.1. Vulvovaginale atrofie komt voor bij 50-65% van alle postmenopauzale vrouwen.
 - 8.2. Urinaire klachten:
 - Urine-incontinentie is een vaak gemeld symptoom bij vrouwen op middelbare leeftijd, desondanks de correlatie kan geen duidelijk verband worden gezien met de menopauze of daling van de oestradiolwaarden. (68%).
 - 'overactieve blaassyndroom' (~5% in midlife en ~20% na de leeftijd van 65 jaar) Er is meer bewijs om een verband aan te tonen tussen oestrogeendeficiëntie en overactieve blaas na de menopauze. (Russo 2021)
 - Recurrente urineweginfecties (15-20% vrouwen tussen 75-80 jaar heeft bacteriurie).
9. Subklinische uitingen gelinkt aan de menopauze transitie (niet aan leeftijd): (Thurston 2011, Rees 2022)
 - 9.1. Verschillende lipidenparameters stijgen tijdens de late transitieperiode.
 - 9.2. Toename incidentie metabool syndroom
 - 9.3. Afname vasculaire gezondheid
 - 9.4. Het verlies van botmineraaldichtheid begint een paar jaar voor de laatste menstruatie



Figuur 1, aangebracht door de expert, geeft een mooi overzicht van deze klinische uitingen van de menopauze.

Figuur 1. SWAN: symptomen tijdens de menopauze en perimenopauze (El Khoudary 2019)





1.4. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?

De jury gaat akkoord met de expert.

De menopauze is het 'moment' van de laatste menstruatie. Het betekent de definitieve stopzetting van de eierstokfunctie en de overgang van een reproductieve naar een niet-reproductieve levensfase. De voorraad eicellen is volledig uitgeput waardoor de hormonen oestrogeen en progesteron niet meer worden aangemaakt. Ook het testosteron gehalte daalt.

De menopauze en de perimenopauze markeert een kritieke fase die wordt gekenmerkt door opmerkelijke veranderingen in hormonale en menstruatiepatronen alsook fysiologische en psychosociale symptomen. Het is een belangrijke mijlpaal voor de gezondheidstoestand van de vrouw. De 'klachten' die hiermee gepaard gaan, starten vaak reeds in de overgangsfase en kunnen bij sommige vrouwen blijven duren tot laat in de postmenopauze. Het vroeg en frequent optreden van vasomotorische klachten tijdens de transitieperiode alsook het persisteren ervan na de menopauze wordt geassocieerd met negatieve impact op de cardiovasculaire gezondheid. (Thurston 2011) De effecten op het lichaam door dit veranderende hormonale milieu, in combinatie met ouder worden, zijn vaak blijvend en cumulatief. De negatieve effecten op markers van cardiovasculaire gezondheid (lipiden, vasculaire remodelling en lichaamsvetcompositie), bot remodelling en seksuele dysfunctie, zijn een direct gevolg van de transitie. Andere effecten zijn eerder tijdelijk en vooral prevalent tijdens de overgangsfase en de eerste fase van de postmenopauze, zoals de effecten op gemoed, slaap, cognitieve moeilijkheden en gewrichtspijnen. Deze levensfase is een opportuniteit om vrouwen te informeren over de impact op het lichaam en het belang een gezonde levensstijl te implementeren alsook preventieve strategieën.

1.5. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?

De jury meent dat onderstaande punten nuttig zijn bij de opvolging van de menopauze:

1. De menopauze is het ideale moment voor counseling rond de preventie van chronische aandoeningen en klachten in deze levensfase. (El Khoudary 2020)
2. Levensstijladvies is een belangrijke hoeksteen van het menopauze beleid.
 - Nastreven van een gezond gewicht.
 - Evenwichtig en gezond dieet, met extra aandacht voor:
 - Adequate calcium inname
 - Adequate vitamine D inname
 - Rookstop
 - Beperken van de alcoholconsumptie
 - Voldoende beweging
3. Individuele en holistische aanpak: Opmaken van een individueel dossier met betrekking tot



- Anamnese van het klachtenpatroon en de leeftijd
 - Risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, trombose, osteoporose, borstkanker alsook mogelijke contra-indicaties voor eventuele hormonale of niet-hormonale therapie.
 - Fysiek onderzoek in functie van klachten en in het kader van preventie. Noteren van bloeddruk, gewicht, lengte, BMI en abdominale omtrek.
 - Bloedafname in kader van cardiovasculaire risicoparameters
 - Up to date mammografie en notitie van het type van borstklierweefsel
 - Botdensitometrie?
 - Standaard wordt een botmeting in België pas terugbetaald vanaf 65 jaar.
 - Advies om een vroegere screening vanaf 50 jaar (of vroeger bij vroegere menopauze) op basis van risicofactoren.
4. Opmaak van een individueel behandelplan, in samenspraak met de patiënte, rekening houdend met de risico-baten balans.
 5. Evaluatie van de opgestarte therapie na 3 maanden. Eventueel aanpassen van de therapie. Regelmatige opvolging tot therapietevredenheid.
 6. Jaarlijkse opvolging nadien bij de behandelend arts.
 7. Opvolgen van de mammografie.
 8. Opvolgen van de botdensitometrie.
 9. Multidisciplinaire samenwerking en verwijzing kan noodzakelijk zijn.



2. Farmacologische behandelingen

2.1. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?

MHT is de meest angewende en meest effectieve oplossing voor menopauzegerelateerde klachten. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Er bestaan verschillende schema's voor systemische MHT-behandeling, die ofwel gecombineerd (continu of discontinu) ofwel sequentieel (continu of discontinu) zijn.

Figuur 2 geeft de verschillende schema's weer.

Figuur 2. Belangrijkste behandelingsschema's, gecombineerd (continu of discontinu) en sequentieel (continu of discontinu)

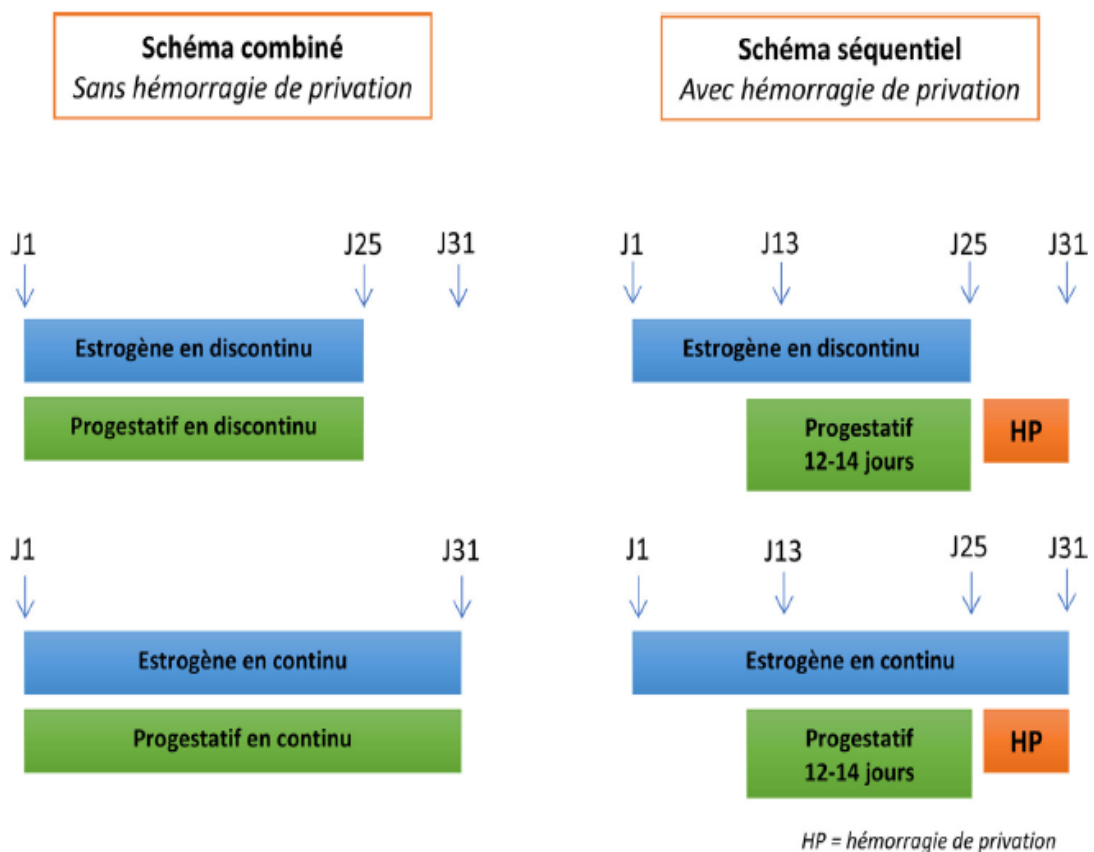


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

De medicatievrije periode staat vast voor de beschikbare orale specialiteiten, maar bij transdermale vormen wordt deze overgelaten aan het oordeel van de voorschrijver (tussen 4 en 7 dagen). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury vindt onderstaande behandelingsschema, aangebracht door een expert, met aandacht voor verschillende situaties, overzichtelijk en praktisch bruikbaar.



Om de actuele in België beschikbare preparaten, merknamen, bereidingsvormen en dergelijke te vinden, verwijst de jury naar het BCFI (www.bcfi.be).

Tabel 1. Behandelingsschema (Brood-van Zanten 2020)

Peri- of post-menopauze	Hormoon schema	Behandeling (standaard)	
Perimenopauzaal met irreguliere cyclus	Hormonale anticonceptie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg - Oestradiol spray 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1-2 mg, 1x/dag	Progestageen LNG-IUD
		Gecombineerd - Oestradiolvaleraat 1-3mg/dienogest 2-3mg - Oestradiol 1,5mg/nomegestrolacetaat 2,5mg - Oestetrol 14,2 mg/drospirenone 3 mg	
Perimenopauzaal, amenorroe, geen hormonale anticonceptie-behoefte	Sequentieel MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1-2 mg, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg 1x/dag gedurende 14 dagen • Progesteron 200mg 1x/dag gedurende 14 dagen ('s avonds)
		Gecombineerd - Oestradiol/dydrogesteron 1-2/10 - Oestradiol/NETA	
Postmenopauzaal, indien langere behandelingsduur en bloedingsvrije behandeling	Continu MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1 mg, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg 1x/dag • Progesteron 100mg 1x/dag ('s avonds)
		Gecombineerd Oestradiol/dydrogesteron 0,5/2,5 of 1/5 Tibolon - Tibolon 2,5 mg TSEC - CEE 0.45 mg/bazedoxifene 20 mg	
Peri- of postmenopauzaal ná hysterectomie	Oestradiol monotherapie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiolvaleraat 1mg	
Postmenopauzaal bij urogenitale atrofie	Vaginaal oestrogeen	Oestrogeen - Oestriol ovule 0,5mg of crème 1mg/g 2x/week - Oestriol gel 0,05mg/g 2x / week	
		- Oestradiol 10µg 2x/week	



2.2. Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?

De beschikbare toedieningsvormen zijn :

- Orale preparaten (tabletten)
- Lokale op de huid aan te brengen preparaten (transdermaal)
 - o Crème / gel
 - o Pleister
 - o Spray
- Lokale vaginale preparaten :
 - o Vaginale tablet
 - o Vaginale ovulen
 - o Vaginale crème
 - o Vaginale gel
- Intrauteriene toepassing
 - o Spiraal

De jury stelt vast dat het aantal studies die de **effectiviteit** van de verschillende toedieningsvormen onderzoeken zeer beperkt is en ze bovendien van een lage methodologische kwaliteit zijn.

Oraal en transdermaal **oestrogeen** bleken bij menopauzale vrouwen even effectief te zijn voor de behandeling van opvliegers, levenskwaliteit, geestelijk welzijn en seksuele functie. (*GRADE C*)

De jury raadt aan de voorkeur te geven aan 17 β -oestradiol of oestradiolvaleraat in combinatie met progesteron of dydrogesteron. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Voor vrouwen die een hysterectomie ondergingen (met uitzondering voor endometriose), wordt geen progesteron of progestageen aangeraden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) De metabole impact en het risico op veneuze trombo-embolie van oraal 17 β - oestradiol en oestradiolvaleraat zijn lager dan die van CEE. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury oordeelt dat transdermaal toegediend oestradiol een iets gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan oraal toegediend oestradiol, en daarom de voorkeur verdient (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*). Bovendien laat de transdermale vorm iets meer flexibiliteit toe qua dosering.

Tibolon wordt postmenopauzaal continu gegeven maar is geen eerste keuze behandeling omwille van het minder gunstig cardiovasculair risicoprofiel ten opzichte van MHT alsook het risico op borstkanker.

De combinatie CEE + bazedoxifeen (SERM) is een nieuwere behandelmogelijkheid met een beter borstrisicoprofiel voor vrouwen die progestagenen niet of minder tolereren.

Lokale vaginale behandeling met oestrogenen wordt als onderhoudsbehandeling 2 keer per week aangebracht. Tijdens de opstart wordt gedurende 2 à 3 weken dagelijks behandeld.

Lokaal DHEA is doeltreffend bij menopauzegerelateerde urogenitale klachten. Het wordt aangeraden prasteron dagelijks in te brengen. Ter verbetering van de therapietrouw wordt dit in de praktijk echter minder frequent gebruikt en wordt de frequentie aangepast volgens de noodzaak van de patiënte.

Bepaalde vormen van vaginale toedieningen kunnen onaangename vaginale afscheiding veroorzaken, met een minder goede therapietrouw tot gevolg.



Het voordeel van een hormoonspiraal (LNG-IUD) tijdens de perimenopauze is dat het zowel anticonceptie als bescherming bij endometriose biedt.

Wat de **risico's** betreft, benadrukken zowel de literatuur als de expert de voordelen van transdermaal toegediend oestradiol in vergelijking met orale toediening.

- Transdermale toediening van oestradiol verhoogt het veneuze risico niet (FR 2021, AWMF 2020).
- Transdermale toediening vermijdt het "first-pass effect" in de lever, zodat het oestrogeen niet eerst door de lever hoeft te gaan, waar het de stollingscascade kan activeren. Dit wordt bevestigd in laboratoriumonderzoek dat aantoont dat transdermaal oestrogeen geen effect heeft op zowel trombine, de stollingscascade als ontstekingsmarkers.
- In observationele studies was het risico op veneuze trombo-embolie hoger met orale hormoontherapie dan met niet-orale hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die het risico op VTE konden verhogen. (Rovinski 2018)

De keuze van toedieningsvorm hangt af van het risicoprofiel van de patiënte, de beoogde resultaten, maar vooral ook van de persoonlijke voorkeur van de patiënte met het oog op een optimale therapietrouw.

2.3. Welke zijn hun ongewenste effecten?

De vaak voorkomende ongewenste effecten van MHT, zijn de volgende: onregelmatige bloedingen (in de eerste 3 maanden), hoofdpijn, maag- en darmklachten, pijnlijke en gespannen borsten.

Bij overdosering treden voornamelijk mastalgie, vochtretentie en gewichtstoename op.

Bij onderdosering houden de symptomen van de menopauze aan.

De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar bij **orale** en bij **transdermale toediening**. Jeuk en huiduitslag op de plaats van toediening treden echter vaker op na transdermale toediening.

Volgens de richtlijnen (FR 2021) zijn onregelmatige bloedingen één van de belangrijkste oorzaken van slechte therapietrouw. Volgens de expert is een slechte therapietrouw bij hormoontherapie (MHT) eerder het gevolg van een intolerantie voor de progesteron/progestativa, met androgene ongewenste effecten zoals acne en overbeharing (vooral bij progestativa afgeleid van testosteron zoals norethisteron en levonorgestrel), stemmingswisselingen en vochtretentie (door werking op de aldosteron-receptoren).

Wanneer bloedingen langer dan 6 maanden na de opstart/wissel van de MHT aanhouden, is medisch nazicht aangeraden.

2.4. Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?

Zowel de richtlijnen als de expert stellen dat de opstart van MHT geïndiceerd is wanneer er sprake is van de 'typische' menopauzegeïmpliceerde klachten die de levenskwaliteit negatief beïnvloeden,



namelijk vasomotorische symptomen (warmteopwellingen en verstoorde nachtrust) en urogenitale symptomen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Ter behandeling van urine-incontinentie, een overactieve blaas of recidiverende cystitis geniet lokale oestrogeentherapie (in combinatie met training van de bekkenbodemspieren) de voorkeur boven systemische MHT aangezien deze onvoldoende lokaal effect vertoont, des te meer gezien het gebruik van lage doseringen bij systemische behandeling.

Glijmiddelen en vochtinbrengende middelen hebben ook een plaats in de symptomatische behandeling van genito-urinaire klachten om het comfort van de patiënte te vergroten.

Wat betreft de effecten van MHT op andere, complexere symptomen die eveneens met de menopauze gelieerd kunnen zijn, zoals depressie, invloed op de cognitieve functies, 'brain fog', functioneren op het werk, gewrichtsklachten, seksualiteit... is er minder eenduidigheid. Deze klachten zijn doorgaans multifactorieel en worden beïnvloed door hormonale, psychische, sociale en maatschappelijke factoren, aanwezigheid van risicofactoren, (gebrek aan) lichaamsbeweging.

MHT zou een verbetering van levenskwaliteit en psychisch welbevinden geven, doch de meeste studies zijn van lage methodologische kwaliteit, waardoor de bewijskracht laag tot matig is.

De expert ijvert er wel voor brain fog, cognitieve stoornissen en verminderde werkprestaties te erkennen als menopauzegerelateerde aandoeningen. Ook personen met een depressie in de voorgeschiedenis zijn gevoelig voor een herval in de (peri)menopauzale periode. In dergelijke situatie kan MHT een plaats hebben in de behandeling, bijv. om de duur van de behandeling met een antidepressivum te beperken. *(Expert advies/expert opinion)*

MHT wordt niet aangeraden bij stemmingsklachten, noch bij somberheid die voorkomt uit de menopauzale status. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Bij asymptomatische vrouwen wordt de opstart van MHT niet aangeraden, met uitzondering van vrouwen die een premature menopauze (< 45 jaar) of POI (< 40 jaar) vertonen. Bij hen wordt MHT geadviseerd tot de leeftijd waarop de menopauze gebruikelijk ingaat (ongeveer tot 51-jarige leeftijd). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Hierbij hangt de dosis af van de symptomatologie.

MHT verlaagt het risico op osteoporose en/of daarmee gepaard gaande fractures significant. Dat effect hangt niet af van de duur van gebruik (het is al waarneembaar na < 1 jaar gebruik) en de leeftijd waarop met de behandeling gestart wordt. MHT kan dus overwogen worden bij vrouwen met een verhoogd fractuurrisico (voorgestelde grenswaarde voor interventie is een T-score van minder dan -2) tussen 50-en 60-jarige leeftijd of binnen de 10 jaar na het begin van de menopauze. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Verder wordt het gebruik van MHT voor de primaire preventie van chronische ziekten bij postmenopauzale vrouwen zonder klachten afgeraden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury stelt dus dat voor de opstart van MHT elke situatie individueel beoordeeld moet worden met afwegen van de voor- en nadelen en waarbij de focus niet louter symptomatisch ligt, maar met oog op de algemene levenskwaliteit. Andere behandelopties zoals levensstijlaanpassingen (dieet, beweging, rookstop, ...), psychotherapie/CBT, hypnose en andere medicamenteuze opties moeten hierbij ook in overweging worden genomen. Belangrijk is het proces van *shared decision making* om op de individuele situatie van de vrouw in te spelen, alsook de therapietrouw te bevorderen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



2.5. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?

Orale hormonale anticonceptie kan verstrekt worden tot aan de menopauze; de menopauze gerelateerde klachten worden hiermee ook opgevangen. Gebruik van orale hormonale anticonceptie na de leeftijd van 51 jaar wordt afgeraden wegens verhoogd risico op ongewenste effecten.

Vanaf een leeftijd van 40 à 45 jaar, wordt aanbevolen om over te schakelen van de klassieke orale anticonceptie (op basis van ethinyloestradiol) naar alternatieven (preparaten op basis van oestradiol of oestetrol, POP of (hormoon)spiraal). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij vrouwen in de perimenopauze die een hormoonspiraal hebben en vasomotorische klachten ontwikkelen, stelt de NHG 2022 dat er transdermaal of oraal oestradiol kan worden geassocieerd.

MHT wordt verder bij vrouwen die eerder anticonceptie namen, opgestart naargelang de aanwezige klachten. Zie hiervoor vraag 2.3.4. Indicaties.

2.6. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat de MHT op een gegeven moment moet worden stopgezet, noch na een welbepaalde behandelingsduur, noch vanaf een bepaalde leeftijd.

Dosis en duur zijn afhankelijk van de ernst van de symptomen en van de leeftijd van de patiënte. Gelimiteerde inname moet niet opgelegd worden aangezien het een geïndividualiseerde aanpak/behandeling is.

Er is geen bewijs dat geleidelijk stoppen beter is dan onmiddellijk stopzetten van de behandeling.

Wanneer MHT gestopt wordt moet de patiënte ingelicht worden over de kans dat de vasomotorische symptomen terugkeren en dat herstarten van MHT een optie kan zijn. (*Sterke aanbeveling*)

2.7. Besluit

De aanpak van menopauze moet op individuele basis bekeken worden. Er moet speciale aandacht worden besteed aan leefstijladvies met focus o.a. op dieet en lichaamsbeweging.

Bij vrouwen die jonger zijn dan 60 jaar, die minder dan 10 jaar in menopauze zijn, en die geen contra-indicaties hebben, is de risico-batenverhouding gunstig voor het opstarten van MHT bij ernstige opvliegers (*GRADE A*) of als preventie van botverlies of osteoporose bij hoogrisicopatiënten (*Expert advies /expert opinion*).

Patiënten ouder dan 60 of die al meer dan 10 jaar in de menopauze zijn, hebben een minder gunstige risico-batenbalans, omdat het absolute risico op coronaire hartziekten, cerebrovasculaire accidenten en borstkanker hoger is.

Een jaarlijkse herevaluatie wordt aanbevolen.



3. Invloed van MHT op het bewegingsstelsel

3.1. Osteoporose

De jury sluit zich aan bij de volgende vaststellingen en aanbevelingen:

NICE upd 2019 raadt aan om preventief advies te geven aan vrouwen en het risico op breuken uit te leggen. Het risico op osteoporose verschilt van vrouw tot vrouw en wordt mede beïnvloed door levensstijlfactoren. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De wetenschappelijke literatuur bevestigt het positieve effect van MHT op osteoporose, ongeacht de leeftijd, de duur van de MHT-behandeling of de leeftijd waarop vrouwen ermee beginnen.

Ongeacht het type behandeling (alleen oestrogeen, oestrogeen+progesteron, tibolon, sequentiële behandelingen) blijft dit positieve effect behouden tijdens de hele duur van MHT, maar stopt het wanneer de behandeling wordt stopgezet.

De Franse aanbevelingen FR 2021 raden een behandeling tegen osteoporose aan vanaf het begin van de menopauze en in eerste instantie aan vrouwen met een verhoogd risico op breuken, namelijk met een T-score minder dan -2. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

De jury besluit dat wanneer er geen vasomotorische symptomen zijn, de preventie of de behandeling van osteoporose geen indicatie is voor een hormoonsubstitutiebehandeling, behalve bij vrouwen met een hoog risico op osteoporose. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Het wordt afgeraden om MHT te starten als behandeling van osteoporose bij vrouwen ouder dan 65 jaar, gelet op het risico op CVA. Andere, meer geschikte, behandelingen zijn beschikbaar (*GRADE A, sterke aanbeveling*).

Tussen de 50 en 60 jaar, of in de eerste 10 jaar na de menopauze, kan MHT-behandeling worden overwogen voor patiënten met osteopenie of osteoporose, en is ze aangewezen voor patiënten die klagen over vasomotorische stoornissen.

In het geval van vroege menopauze (40-45 jaar) en POI (<40 jaar) is MHT aangewezen om aan deze patiënten botbescherming te bieden. Deze preventieve behandeling wordt tot minstens de leeftijd van 51 jaar voortgezet, waarna de risico-batenverhouding wordt geherevalueerd. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Sinds 1 augustus 2010 voorziet het RIZIV in een terugbetaling van botdensitometrie voor patiënten met bijzondere risicofactoren.

1° groep 1 : vrouwen van meer dan 65 jaar met een familiale geschiedenis van osteoporose namelijk een heupfractuur bij familie van de eerste of tweede graad;

2° groep 2 : ongeacht de leeftijd of geslacht; indien één of meer van de volgende risicofactoren aanwezig zijn :

a) niet oncologische low impact wervelfractuur;

b) antecedent van een perifere low impact fractuur met exclusie van fractuur ter hoogte van vingers, tenen, schedel, gelaat of van de cervicale wervelzuil;



c) patiënten met een voorgeschreven corticotherapie van meer dan 3 maand opeenvolgend aan een equivalent van > 7.5 mg prednisolone/dag;

d) oncologische patiënten onder anti-hormonale therapie of in menopauze als gevolg van de oncologische therapie;

e) patiënten met minstens één van de volgende risico aandoeningen :

1° reumatoïde artritis;

2° evolutieve niet behandelde hyperthyreoïdie;

3° hyperprolactinemie;

4° langdurig hypogonadisme (inbegrepen therapeutische orchidectomie of langdurige behandeling met een « gonadotrophine-releasing-hormone » (GnRH) analoog);

5° renale hypercalciurie;

6° primaire hyperparathyreoïdie;

7° osteogenesis imperfecta;

8° Ziekte/Syndroom van Cushing;

9° anorexia nervosa met Body Mass Index < 19 kg/m²;

10° vroegtijdige menopauze (< 45 jaar).

Het onderzoek kan herhaald worden na vijf jaar volgens dezelfde toepassingsregels.

De jury meent dat een botdensitometrie zou moeten gebeuren rond de leeftijd waarop de menopauze begint of volgens de berekening van de FRAX-score. (<https://www.fraxplus.org/calculation-tool/>)

De jury stelt ook voor om na twee jaar behandeling opnieuw een botdensitometrie uit te voeren in geval van bestaande osteopenie of osteoporose.

Er wordt aangeraden om calcium en vitamine D te gebruiken³ en om op regelmatige basis cardiovasculaire en spierversterkende oefeningen te doen ruim vóór de aanvang van de menopauze. In het kader van preventie van osteoporose meent de jury dat zo veel mogelijk sport beoefenen in deze levensfase moet worden aangemoedigd.

3.2. Sarcopenie

Preventie van sarcopenie is geen indicatie voor een MHT-behandeling.

³ De jury verwijst naar de consensusvergadering van 28 mei 2015: Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D. Het juryrapport vindt u [hier](#). (1.1.2.3. Vraag 6: Welke zijn aan te raden dosissen vitamine D-supplementen voor de preventie van osteoporose en broosheidsfracturen? En 1.2.1. Vraag 7: In welke dosis wordt calciumsupplement toegediend als aanvulling van vitamine-D-supplementen en moet die dosis calcium worden aangepast aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?)



3.3. Artralgie

De bibliografiegroep gaf geen commentaar op het effect van MHT op artralgie. De jury volgt de expert en besluit dat MHT kan helpen bij artralgie tijdens de menopauze. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)



4. Invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen

Er is geen overtuigend bewijs dat MHT het risico op dementie vermindert, ook niet wanneer het de eerste tien jaar van de menopauze wordt opgestart. De richtlijnen NICE en AWMF 2020 raden aan om vrouwen te informeren over dit gebrek aan bewijs.

MHT is gecontra-indiceerd bij bewezen dementie.

De richtlijnen FR 2021 raden af om MHT op te starten louter ter preventie van de ziekte van Alzheimer of een cognitieve achteruitgang.

De jury is het eens met deze verschillende aanbevelingen. *(Expert advies/Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury merkt evenwel op dat er een gebrek is aan recente studies die een onderscheid maken tussen de verschillende soorten dementie en die een populatie bestuderen rond de leeftijd van de menopauze.

De jury is van mening dat er onderzoek moet worden gedaan naar de mogelijke invloed van MHT op de verschillende soorten dementie.

Oestrogenen zouden een gunstig effect kunnen hebben op symptomen van depressie tijdens de perimenopauze en de menopauze *(Expert advies/expert opinion)*. MHT wordt evenwel toch niet aangeraden bij stemmingsklachten, noch bij somberheid die voorkomt uit de menopauzale status. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*



5. Invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen

Het cardiovasculaire basisrisico hangt sterk af van het profiel van de patiënt. Alle richtlijnen raden sterk aan om cardiovasculaire risicofactoren (alcohol, tabak, cholesterol, diabetes, overgewicht of obesitas, hoge bloeddruk en een sedentair leven) te controleren alvorens de behandeling te starten. Alle vrouwen in de menopauze lopen risico op hart- en vaatziekten.

Vrouwen die voor de leeftijd van 45 jaar in menopauze gaan, hebben in vergelijking met vrouwen die pas na de leeftijd van 50 jaar in menopauze zijn, 50% meer kans op CHD en vroegtijdige cardiovasculaire sterfte (*Expert advies/expert opinion*).

Onbehandelde premature ovariële insufficiëntie (POI) wordt eveneens in verband gebracht met een verminderde levensverwachting omwille van cardiovasculaire factoren (*GRADE C*).

Het cardiovasculair risico neemt bij alle vrouwen toe. Dat risico vergroot naargelang de intensiteit van de vasomotorische symptomen (groter risico bij super flushers en bij jonge flushers).

Als MHT binnen tien jaar na het begin van de menopauze en/of vóór de leeftijd van 60 jaar wordt opgestart, heeft het een cardioprotectief effect (*GRADE B*). Het gebruik van transdermale en/of laaggedoseerde oestrogenen krijgt de voorkeur.

Er is geen indicatie voor het opstarten van MHT ter preventie van cardiovasculaire events, behalve in het geval van premature ovariële insufficiëntie (vóór de leeftijd van 40 jaar) en vroege menopauze vóór de leeftijd van 45 jaar.

Bij patiënten met significante cardiovasculaire risicofactoren moeten in eerste instantie niet-hormonale behandelingen worden overwogen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) MHT mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd risico op CVA (antecedenten van hartaanval, ongecontroleerde arteriële hypertensie of voorkamerfibrillatie). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij vrouwen tussen de 50 en 60 jaar zonder voorafbestaande cardiovasculaire risicofactoren kan MHT worden overwogen, gezien het lage relatieve risico op een CVA. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Daarnaast heeft het optimaliseren van een gezonde levensstijl met matig alcoholgebruik, regelmatige lichaamsbeweging en de afwezigheid van toxische stoffen (tabak en dergelijke) een gunstig effect op symptomen van de menopauze, ook op opvliegers.

Wat het trombo-embolische risico betreft:

MHT kan worden overwogen tussen de 50 en 60 jaar en de behandeling verhoogt het risico op een trombo-embolie enkel het eerste jaar.

In tegenstelling tot orale vormen hebben transdermale oestrogenen een bijna neutraal effect op trombo-embolie, zelfs bij vrouwen met een voorafbestaand hoog risico (obesitas, persoonlijke voorgeschiedenis van trombose, factor V-mutatie, prothrombinegenmutatie). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De voorkeur gaat uit naar gemicroniseerde progesteron of dydrogesteron, omdat deze het risico op trombo-embolie niet of nauwelijks verhogen.



6. Invloed van MHT op het risico op kanker

6.1. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét klachten?

Het antwoord op deze vraag is afhankelijk van de risicofactoren.

6.2. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder klachten?

Vrouwen zonder klachten hebben geen indicatie voor het opstarten van MHT; behalve bij POI (<40) of premature menopauze (< 45). Bij deze groep vrouwen weegt het risico op kanker over het algemeen niet op tegen het risico op cardiovasculaire aandoeningen en osteoporose, waardoor MHT opstart altijd wordt geadviseerd.

6.3. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét risicofactoren?

6.3.1. Borstkanker

Er is een duidelijke link tussen lobulair borstkanker en MHT. (*GRADE C*)

Risico op herval wordt verhoogd door MHT, waardoor bij voorgeschiedenis van borstkanker de aanbeveling is om geen MHT te starten. Indien erge klachten aanwezig, en na het uitproberen van non-MHT (bijv. SSRI, oxybutinine, NK3R-antagonist), kan men op individuele basis toch overwegen om MHT op te starten.

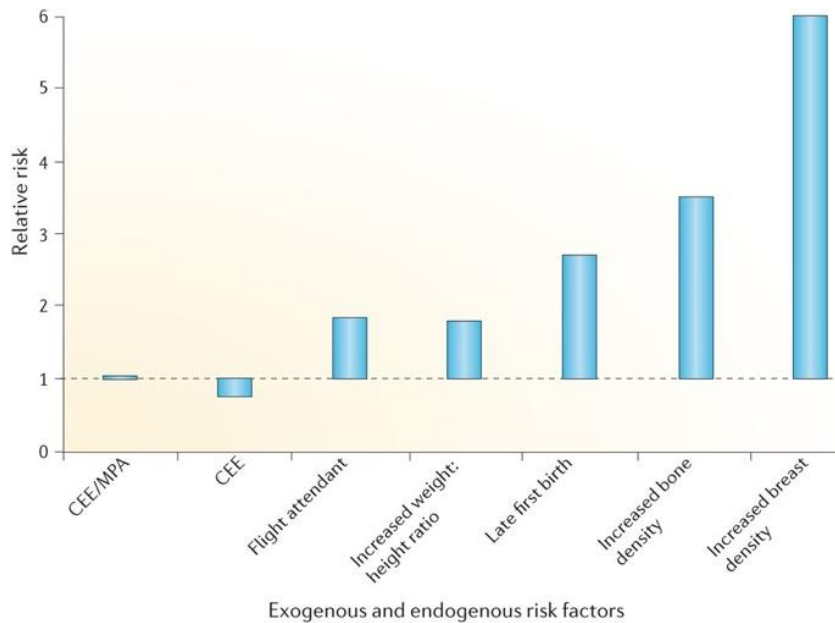
In het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker, zijn er onvoldoende gegevens om uitspraken te doen over verhoogde risico's.

In figuur 3 ziet men dat MHT één van de risicofactoren is op borstkanker, maar niet de enige. Er zijn belangrijkere risicofactoren op borstkanker: bijv. obesitas, alcohol, roken, enz.

In figuur 4 ziet men het verhoogde risico specifiek vergeleken met BMI.



Figuur 3. Relatief risico van borstkanker



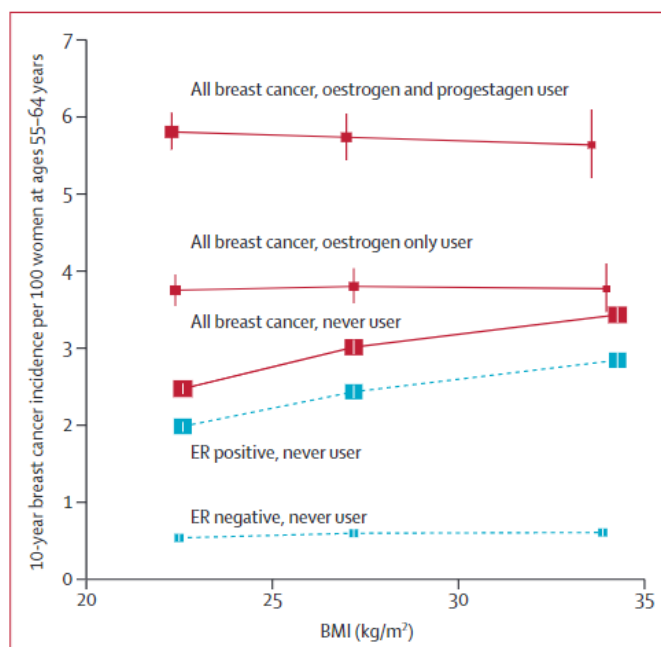
Nature Reviews | Endocrinology

Relatief risico van gebruik van MHT met oestrogeen alleen (CEE) en oestrogenen gecombineerd met progesteron (CEE/MPA). Figuur overgenomen uit 'Lobo R. 2016 - Nature Reviews' (Lobo 2016)

Figuur 4. Incidentie van borstkanker t.o.v. BMI (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019)

Breast Cancer Risk by baseline BMI

Incident Breast Cancer (mainly) from Prospective Registers by BMI during 10 years



10 yrs BrCa risk +/- 3% if average BMI and no MHT-use

Figure 6: Relevance of BMI to the absolute 10 year breast cancer incidence rate per 100 women at ages 55–64 years in never users and in current users of MHT

ER: estrogen receptors



6.3.2. Familiaal genetisch belast (BRCA1)

MHT-toediening tot de leeftijd van 51 jaar geeft een overlevingsvoordeel bij vrouwen die een preventieve bilaterale salpingo-oöfrectomie hebben ondergaan ter voorkoming van ovariumkanker, zonder een significant verhoogd risico op de ontwikkeling van borstkanker. Hierbij is het uiteraard wel belangrijk de borsten elke 6 maanden te laten opvolgen.

6.3.3. Ovariumkanker

De risico's van MHT werden, bij vrouwen met risicofactoren, onvoldoende onderzocht voor sereuze borderline tumoren, laaggradige tumoren, en in het geval van suboptimale debulking.

MHT kan helpen bij het verlichten van menopauzale klachten, en leidt tot verbetering van progression free en overall survival.

6.3.4. Endometriumkanker

Het risico op herval is onvoldoende onderzocht. Indien endometriumkanker (in een vroeg stadium en zonder genetisch risico) in de voorgeschiedenis, kan men op individuele basis eventueel toch MHT aanbevelen voor de groep vrouwen met ernstige menopauzale klachten die reeds non-MHT maatregelen heeft toegepast zonder voldoende effect.

6.3.5. Colorectale kanker

MHT lijkt geassocieerd met een lagere mortaliteit en een betere ziektespecifieke en algemene overleving. Dit positieve effect is enkel aanwezig tijdens de duur van inname en daalt weer na het stoppen van MHT.

6.3.6. Andere gastro-intestinale kankers

FR2021 vermeldt een protectief effect voor andere gastro-intestinale tumoren (pancreas, maag, slokdarm, lever).

6.4. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder risicofactoren?

6.4.1. Algemeen

MHT geeft een verhoogd risico op borstkanker en ovariumkanker, en een verminderd risico op colorectale kanker.

Vrouwen met POI nemen langer MHT. Omdat het risico op het ontwikkelen van kanker toeneemt naarmate je het langer neemt, hebben zij een verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker.

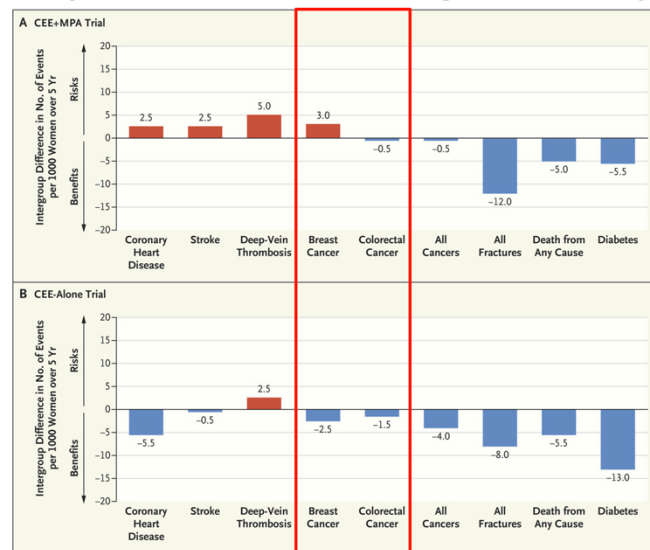


Figuur 5.

Benefits and Risks of the Two Hormone-Therapy Formulations CEE (+ MPA) versus Placebo: subgroup 50-59yrs of age

CEE + MPA (N = 2837)
vs. Placebo (N = 2683)

CEE (N = 1639)
vs. Placebo (N = 1674)



Manson JE, Kaunitz AM. N Engl J Med 2016;374:803-806.



6.4.2. Borstkanker

Oestrogeen alleen MHT geeft een eerder protectief effect, in tegenstelling tot behandeling met CEE+MPA.

Bij uitgesproken klachten, en uitgesproken risicofactoren voor borstkanker, kan men toch MHT gebruiken, want het voordeel van behandeling kan doorwegen. Men ziet 4 extra gevallen per 1.000 vrouwen na 5 jaar (wat minder is dan het verhoogde risico veroorzaakt door roken van 10 sigaretten/dag, alcohol en obesitas).

6.4.3. Endometriumkanker

Om geen verhoogd risico te lopen op endometriumhyperplasie, is bij MHT-toediening altijd een geassocieerd progestageen nodig. Het risico hangt af van welk progestageen gebruikt wordt: men heeft een voorkeur voor (1^e keus) dydrogesteron en (2^e keus) progesteron, aangezien deze een beperktere verhoging van het risico op borstkanker geven.

Een continu progestageenschema is meer protectief voor endometriumkanker.

Een sequentieel progestageenschema is meer protectief voor borstkanker. Men heeft nood aan progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand om een voldoende protectief effect te hebben tegen endometriumkanker.

Hierbij is het dus nodig de patiënte goed te informeren, zodat deze zelf kan beslissen welk schema zij verkiest.

6.4.4. Bij hysterectomie

Oestrogeen alleen MHT is voldoende bij deze groep.

Men maakt hierbij een uitzondering voor endometriose-patiëntes: omwille van de mogelijkheid van eventuele restletsels en endometriaal weefsel, moet men bij deze groep vrouwen dus toch progestagenen geven. (*Expert advies/expert opinion*)



6.4.5. Ovariumkanker

Het relatieve risico op ontwikkelen van ovariumkanker is verhoogd door toediening van MHT. Hoeveel verhoogd, is afhankelijk van het histologische subtype, en men weet niet wat het effect is van de duur en de dosis van behandeling. Het risico stijgt al na minder dan 5 jaar gebruik, en daalt na stoppen van MHT-gebruik.

Aanvulling van de expert op 6/6/2024 naar aanleiding van nieuwe gegevens: de incidentie en mortaliteit door ovariumkanker zijn significant hoger bij oestrogeen-only MHT (dus de groep vrouwen post-hysterectomie).

6.4.6. MHT verlaagt risico op colorectale kanker

Toch wordt het niet aanbevolen MHT te geven als preventie bij vrouwen zonder menopauzale klachten.

6.4.7. Longkanker

Er is geen verschil tussen CEE en placebo. Meer gegevens ontbreken.

6.4.8. Cervixkanker

Er werden geen studies gevonden.

6.4.9. Non-hodgkinlymfoom

Er is weinig literatuur, geen verschil tussen CEE en placebo.

6.5. Algemeen

Het protectief effect van gecombineerde MHT gaat gepaard met een relatief grotere verhoging in risico op borstkanker, waardoor het algemene risico op kanker in deze populatie nog steeds wat toegenomen zal zijn.

Dit staat tegenover talrijke andere positieve effecten van MHT, waardoor in het algemeen bij vrouwen met menopauzale klachten 'kortstondig' gebruik (zo lang als nodig) hiervan aangewezen blijft. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Risico's moeten besproken worden, kankeropvolging en screening is belangrijk.

Overweeg eerst non-MHT bij voorgeschiedenis van kanker.

Zeker vaginale therapie (oestradiol en oestriol) kan bij iedereen gebruikt worden, zelfs na borstkanker, liefst na overleg met de oncoloog. Dit advies moet accuraat zijn, zeker bij gebruik van aromatase inhibitoren.

Er bestaan enkele handige, door de expert aangehaalde, hulptools voor de arts om het individuele risico te bepalen:

- IBIS risk calculator (<https://ibis-risk-calculator.magview.com>) De jury merkt op dat roken niet wordt nagevraagd, evenmin als borstvoeding (protectief effect).
- BOADICEA (<https://canrisk.org>)
(Meer info op <https://bjgp.org/content/bjgp/73/733/e586.full.pdf>)



Een belangrijke kanttekening hierbij is dat bijv. alcohol niet vermeld staat tussen de risicofactoren die besproken worden.

Belangrijke opmerking van zowel de bibliografiegroep, als de expert, als de jury:

Veel studies over de link tussen MHT en kanker gaan over oudere producten (CEE, CEE+MPA). Er zijn te weinig studies over nieuwere preparaten; hier is duidelijk meer nood aan.



7. Risicopopulaties voor MHT

Voorafgaande opmerking van de jury:

De jury interpreteert de gestelde vraag als: bij wie wordt er, met extra voorzichtigheid, eventueel toch MHT opgestart?

De expert beantwoordt de vraag ook deels andersom, als: bij welke populatie wordt er best WEL MHT opgestart, omwille van te hoge risico's als zij geen MHT zouden krijgen?

Het antwoord op deze vraag is dat zowel de vrouwen die in menopauze gaan jonger dan 45 jaar, wat premature menopauze genoemd wordt, als de vrouwen met premature ovariële insufficiëntie, die in menopauze gaan jonger dan 40 jaar, best MHT krijgen, zelfs zonder aanwezigheid van menopauzale klachten, omwille van het hoge risico op hart- en vaatziekten en osteoporose. Uitgebreider antwoord kan gevonden worden bij de vragen 3 en 5.

7.1. Wie zijn dan de risicopopulaties waarbij men met extra voorzichtigheid MHT kan overwegen op te starten?

Relatieve aandachtspunten bij het voorschrijven van MHT omwille van mogelijk ongunstige evolutie door MHT

- Uterus myomatosus, endometriose of voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (MHT altijd continu gecombineerd oestrogeen+progestageen)
- Astma
- Diabetes mellitus
- Hypertensie
- Migraine
- Epilepsie
- Otosclerose
- Voorgeschiedenis van trombose
- Auto-immuunziekten m.n. met vasculaire betrokkenheid
- Leverfunctiestoornissen of cholelithiasis
- Familiaire hypertriglyceridemie
- Dyslipidemie
- Obesitas

Contra-indicaties voor MHT

- (voorgeschiedenis/aanwezigheid/verdenking van) hormoongevoelige kanker
 - Borstkanker
 - Endometriumkanker
 - Eierstokkanker
- Meningeom (contra-indicatie voor progestageen)
- Actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombotische aandoening, tenzij actuele effectieve antistolling
- Leverziekten (cirrose, hepatitis, porfyrie, SLE)
- Abnormaal vaginaal bloedverlies (altijd vooraf onderzoek naar oorzaak)
- Genetische en familiale risicofactoren: draagsters van atm, brca1, brca2, chek2, en palb2 genen
- Coronaire vaatziekten CHD
- CVA of TIA



Opmerking van de jury: bovenstaande lijst omvat absolute contra-indicaties. Dit geldt uiteraard indien de ziekte actief is of 'niet onder controle'. Men kan deze lijst beschouwen als 'relatieve contra-indicaties' indien de ziekte aanwezig was in de voorgeschiedenis. Op basis van de individuele patiënte en in overleg met de behandelend arts (bijv. oncoloog, cardioloog, ...) kan eventueel alsnog gekozen worden tot opstart van MHT. Dit doet men dan best zeer bedachtzaam en aan de hand van onderstaande stappen.

7.2. Hoe ermee omgaan?

Voorkeursbehandeling bij risicopatiënten

Transdermale hormonale toepassing verlaagt het risico in vergelijking met orale toediening. Ook lagere doses oraal oestrogeen houden minder risico in.

Personalisatie van MHT → individualisering van zorg

Beslisboom afwegen voor/nadelen

1. Gedetailleerde gezondheidsevaluatie

- **Medische geschiedenis:** persoonlijke en familiale geschiedenis van kanker, hartaandoeningen, trombo-embolische events en beroertes.
- **Huidige gezondheidsstatus:** cardiovasculaire gezondheid, botdichtheid en menopauzale symptomen.
- **Klinische onderzoeken:** gedetailleerde anamnese, klinisch onderzoek, mammografie, bloedonderzoek. Indien verhoogd risico: duplex van halsvaten, cardiologisch onderzoek en botdensitometrie.
- **Risicofactoren voor menopauzale symptomen:** Overweeg factoren zoals late menopauze, roken, lagere sociaal-economische status, hogere BMI, en vroege menarche.

2. Timing en duur

- **Vroege start:** Begin MHT dicht bij het begin van de menopauze om risico's te verminderen en voordelen te vergroten.
- **Duur van de therapie:** per geval te bepalen, afhankelijk van symptomen, het type en de samenstelling van de MHT. (zie vraag 2) Sommige experts stellen voor 'de laagste dosis voor een zo kort mogelijke tijd (<5 jaar)' te gebruiken.

3. Potentiële voordelen beoordelen

- Symptoomverlichting
- Botgezondheid (zie vraag 3)
- Cardiovasculaire en metabole voordelen (zie vraag 5)
- Mentale en cognitieve voordelen (zie vraag 4)
- Werkgerelateerde psychologische ondersteuning.

4. Risico's evalueren

- Kankerrisico's (zie vraag 6)
- Cardiovasculaire risico's (zie vraag 5)
- Persoonlijke risicofactoren

5. Overweeg alternatieven

- **Niet-hormonale behandelingen, levensstijl:** Alternatieven zoals levensstijlveranderingen en niet-hormonale medicijnen voor osteoporose. (zie vraag 8)



6. Regelmatige controle en bijsturing

- **Voortdurende evaluatie:**
Regelmatige afspraken om effecten van MHT te controleren en therapie aan te passen.
- **Symptoomtracking:**
Houd symptomen bij om aanpassingen in het behandelplan effectief te bespreken.

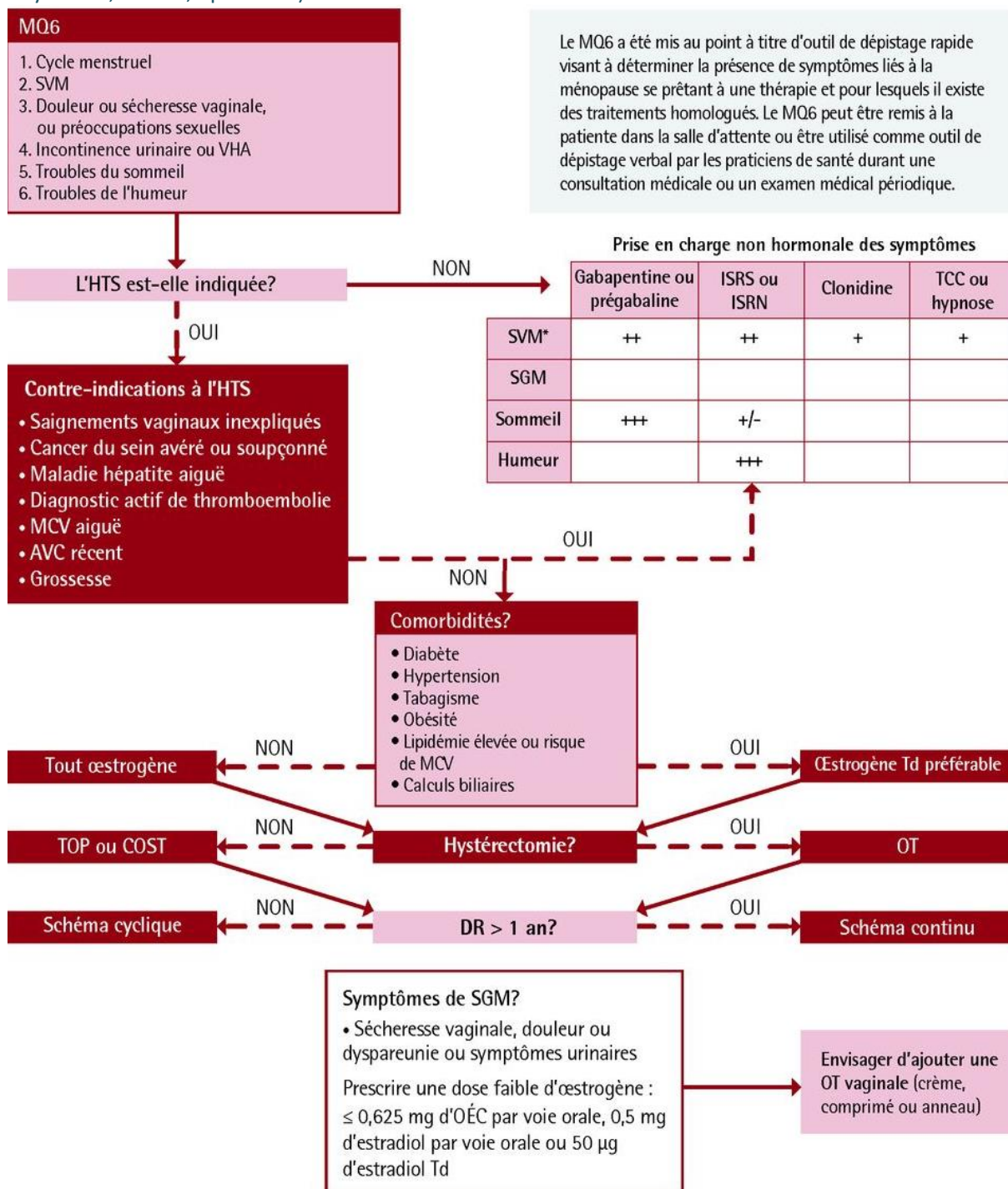
7. Overleg en shared decision making

- **Samenwerking zorgverleners:**
Werk samen met gynaecologen, endocrinologen, cardiologen, oncologen, ... voor gebalanceerde beslissingen.
- **Geïnformeerde besluitvorming:**
Zorg voor volledige kennis van de patiënte van voordelen en risico's, zowel statistisch als toegepast op persoonlijke gezondheid



De jury meent dat het gebruik van onderstaand algoritme nuttig kan zijn.

Figuur 6. Evidence-based algoritme voor de aanpak van menopauzale symptomen (Canadian Family Physicians, vol. 63, april 2017)



TCC—thérapie cognitivo-comportementale, OÉC—œstrogène équin conjugué, MCV—maladie cardiovasculaire, TOP—thérapie par œstrogène-progestatif, OT—œstrogénothérapie, SGM—syndrome génito-urinaire de la ménopause, DR—dernières règles, HTS—hormonothérapie substitutive, MQ6—Menopause Quick 6, VHA—vessie hyperactive, ISRN—inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, Td—transdermique, COST—complexe d'œstrogène sélectif de tissu, SVM—symptômes vasomoteurs, AVC—accident vasculaire cérébral.

*Données obtenues auprès de la North American Menopause Society⁵.



7.3. Relatieve en absolute risico's van MHT

De jury sluit zich aan bij het overzicht van relatieve en absolute risico's bij de opstart van MHT, aangebracht door de expert. Het relatieve risico geeft het verschil weer voor de individuele patiënte indien ze wel of niet MHT inneemt. Het absolute risico is het risico t.o.v. de algemene populatie. Dit overzicht kan helpen bij het gebruik maken van de beslisboom hierboven.

- **Kanker (bijv. borst, eierstok):**
 - Relatief risico: Licht verhoogd.
 - Absoluut risico: Laag, maar afhankelijk van persoonlijke en familiale medische geschiedenis.
- **Hart- en Vaatziekten:**
 - Relatief risico: Verhoogd, vooral bij late start van MHT.
 - Absoluut risico: Over het algemeen laag voor gezonde vrouwen van in de 50, neemt toe met leeftijd en onderliggende aandoeningen.
- **Bloedstolsels (Veneuze trombo-embolie):**
 - Relatief risico: Verhoogd bij orale MHT.
 - Absoluut risico: Laag, maar belangrijk voor vrouwen met risicofactoren zoals obesitas of voorgeschiedenis van bloedstolsels.
- **Beroerte:**
 - Relatief risico: Marginaal verhoogd.
 - Absoluut risico: Laag voor jongere, gezonde vrouwen, neemt toe met leeftijd.
- **Botbreuken (Osteoporose):**
 - Relatief risico: Verminderd bij MHT-gebruik.
 - Absoluut risico: Significant voordeel bij vrouwen met hoog risico op fracturen.



8. Niet-hormonale behandelingen

Op de Belgische markt zijn verschillende preparaten op basis van planten beschikbaar voor de behandeling van symptomen geassocieerd met de menopauze.

Enkel zilverkaars (*Cimicifuga racemosa*) is beschikbaar als geregistreerd geneesmiddel.

Andere preparaten op basis van planten zijn geregistreerd als voedingssupplement.

De jury wenst te wijzen op de sterk variërende samenstelling van voedingssupplementen met wisselende kwaliteit en zuiverheid, waar medicinale planten bovendien vaak in mengsel worden gebruikt met andere planten, omega-3 vetzuren, vitamines en mineralen. Waakzaamheid is dus geboden vooraleer men dergelijke preparaten inneemt.

Preparaten op basis van fyto-oestrogenen en *Cimicifuga* worden als niet-hormonaal beschouwd. Men moet echter wel bewust zijn van de oestrogeniciteit van deze producten en aldus bedacht zijn bij hormoongevoelige tumoren. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er zijn geen overtuigende bewijzen van doeltreffendheid van deze preparaten, buiten deze van het placebo-effect voor wat betreft de vasomotorische symptomen.

Onderstaande tabel van de jury geeft een overzicht weer van de beschikbare niet-hormonale behandelingen.

Meer informatie onder meer over bestaande ongewenste effecten van geneesmiddelen is beschikbaar op de website van het BCFI (www.bcfi.be).

Tabel 2. Overzicht van de beschikbare niet-hormonale behandelingen

Niet hormonale behandelingen	Wetenschappelijk aangetoond effect	Ongewenste effecten en risico's – aangereikt tijdens de consensusvergadering
Fyto-oestrogenen - algemeen	Veel onzekerheid in de studies: werkzaamheid en ongewenste effecten kunnen niet eenduidig worden aangetoond	Geen data beschikbaar
<i>Cimicifuga</i> (zwarte zilverkaars)	Minder doeltreffend dan MHT en geen significant verschil t.o.v. placebo voor frequentie en intensiteit van warmteopwellingen, nachtelijk zweten en score voor menopauzale symptomen.	Levertoxiciteit (zeldzaam) Huidreacties Bij hoge dosissen: duizeligheid, nausea en braken, hoofdpijn, gastro-intestinale irritatie Niet samen met oestrogenen gebruiken (tenzij door arts geadviseerd)
Ginseng	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen / levenskwaliteit	Geen data beschikbaar
Vitamine E	Geen of tegenstrijdige gegevens – geen aanbeveling	Geen data beschikbaar
Bèta-alanine	Onvoldoende gegevens over de werkzaamheid in het kader van warmteopwellingen – niet aanbevolen	Geen data beschikbaar
Omega-3	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen	Geen data beschikbaar
Pollenextracten	Slechts 1 RCT beschikbaar; de kleine steekproef toonde een significant effect aan op vasomotorische	Geen data beschikbaar



	symptomen	
Teunisbloemolie	Geen aangetoond effect op frequentie van warmteopwellingen	Geen data beschikbaar
Aromatherapie	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen (zeer weinig studies)	Geen data beschikbaar
SSRI, SNRI, clonidine, oxybutinine en gabapentine	Gebruikt voor warmteopwellingen bij vrouwen die geen MHT mogen of kunnen krijgen	Geen data beschikbaar binnen deze context (off-label gebruik)
Vaginale glyjmiddelen	Aangetoond effect op vaginale droogte, al dan niet in combinatie met hormoontherapie	-
CBT & mindfulness	Enig bewijs voor effect op somberheid en angst. Gemengde evidentie voor effect op vasomotorische symptomen	-
Acupunctuur	Variabele resultaten	Geen data beschikbaar
Sport	Bewezen gunstig effect van lichaamsbeweging op de algemene gezondheid en voor de preventie van osteoporose en fracturen. Effect op warmteopwellingen werd niet aangetoond	
Voeding	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen of nachtelijk zweten, al kan gewichtsverlies een positief effect hebben op de algemene gezondheid van vrouwen met overgewicht of obesitas	

Vanaf 1 juni 2024 zal er een nieuwe behandelingsoptie beschikbaar zijn om opvliegers te behandelen: fezolinetant. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staan als neurokinine 3 (NK3) receptorantagonisten. Fezolinetant pakt precies de oorzaak van VMS aan door selectief te binden aan NK3-receptoren. Het blokkeert dus NKB-binding en vermindert de vasomotorische symptomen tot 75%. Deze nieuwe optie is interessant wanneer menopauzale hormoontherapie gecontra-indiceerd is, bijvoorbeeld na borstkanker.

Vrouwen met een actieve leverziekte of chronisch matig of ernstig verminderde leverfunctie werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Bij hen is dit middel bij gebrek aan informatie niet aan te raden.

De gegevens die worden voorgesteld zijn onvoldoende om fezolinetant op te nemen in dit besluit.



Algemeen besluit

De menopauze wordt gedefinieerd als het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden ten gevolge van verlies van ovariële folliculaire activiteit. De gemiddelde leeftijd van optreden is 51 jaar. De voorraad eicellen is dan volledig uitgeput waardoor de hormonen oestrogeen en progesteron niet meer worden aangemaakt. Ook het testosteron gehalte daalt.

De menopauze en de perimenopauze markeren een specifieke fase die wordt gekenmerkt door opmerkelijke veranderingen in hormonale patronen en menstruatiecycli, alsook fysiologische en psychosociale symptomen. De klachten die hiermee gepaard gaan, starten vaak reeds in de overgangsfase en kunnen bij sommige vrouwen blijven duren tot laat in de postmenopauze. Het vroeg en frequent optreden van vasomotorische klachten tijdens de transitieperiode, alsook het persisteren ervan na de menopauze, wordt geassocieerd met een negatieve impact op de cardiovasculaire gezondheid. De negatieve effecten op markers van cardiovasculaire gezondheid (lipiden, vasculaire remodeling en lichaamsvetcompositie), bot remodeling en seksuele dysfunctie, zijn een direct gevolg van de transitie. Andere effecten, zoals de effecten op gemoed, slaap, cognitieve moeilijkheden en gewrichtspijnen, zijn eerder tijdelijk en vooral prevalent tijdens de overgangsfase en de eerste fase van de postmenopauze. Deze levensfase moet dan ook een opportuniteit zijn om alle vrouwen te informeren van de impact op het lichaam en het belang van een gezonde levensstijl, alsook om preventieve strategieën te implementeren.

Een individuele aanpak i.v.m. **levensstijl en dieet** is noodzakelijk. Levensstijladvies, zoals nastreven van een gezond gewicht, een evenwichtig en gezond dieet, met extra aandacht voor adequate calcium- en vitamine D-inname, rookstop, beperken van alcoholconsumptie en voldoende beweging, is een belangrijke hoeksteen van het menopauzebeleid. Het opvolgen van deze levensstijladviezen zal niet alleen een gunstige invloed hebben op menopauzale klachten, maar ook op het algemeen welzijn en op het verminderen van de kans op depressie, cognitieve stoornissen, het risico op kanker, het risico op osteoporose en botbreuken en op het verbeteren van het cardiovasculaire risicoprofiel.

Daarnaast is MHT een **effectieve behandelingsoptie** voor de behandeling van menopauzale klachten, die overwogen kan worden bij gezonde vrouwen binnen de eerste 10 jaar van de menopauze of jonger dan 60 jaar. Bio-identieke, transdermale oestrogenen en gemicroniseerd progesteron of dydrogesteron genieten de absolute voorkeur (ook bij aanwezigheid van risicofactoren). Bij vrouwen zonder baarmoeder gaat de voorkeur naar preparaten zonder progesteron. Patiënten hebben geen verhoogd risico op CVA als MHT gestart wordt voor de leeftijd van 60 jaar. Er wordt geen toename van DVT gezien bij transdermale behandeling.⁴ Lokale (hormonale) behandelingen voor urogenitale symptomen worden eveneens aangeraden.

Uiteraard vraagt **starten met MHT** de nodige voorzichtigheid en een **gepersonaliseerde** benadering met evaluatie van het individuele risico (zowel bij starten als bij niet starten van MHT). Er moet ook rekening gehouden worden met enkele absolute en met talrijke relatieve contra-indicaties.

⁴ De oorspronkelijke zin "Er wordt geen toename van DVT, borstkanker en ovariumcarcinoom gezien bij transdermale behandeling." werd gecorrigeerd.



Een **multidisciplinair** overleg (niet alleen huisarts - gynaecoloog, ook met verschillende betrokken artsen-specialisten, met apotheker, verpleegkundige, diëtist, psycholoog, menopauzeconsulent, enz.) kan hierbij zeer nuttig en soms onontbeerlijk zijn om de aanpak te optimaliseren.

Dosis, regime en duur van MHT in functie van symptomen en behandeldoelen moet individueel aangepakt worden met een jaarlijkse herevaluatie. Hoewel de voorkeur uitgaat naar een zo kort mogelijke behandeling (< 5 jaar), kan bij persisterende klachten een meer langdurige inname besproken worden in functie van het risico-baten profiel. Het blijft een individuele beslissing bij geselecteerde, goed begeleide vrouwen ouder dan 60-65 jaar om MHT voort te zetten in overleg met de patiënte.

Bij asymptomatische vrouwen wordt de opstart van MHT niet aangeraden, met uitzondering van vrouwen, die een **premature menopauze (< 45 jaar) of POI (< 40 jaar)** vertonen. Deze vrouwen verdienen bijzondere aandacht gezien hun hogere morbiditeit door vroegtijdig optreden van cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose, cognitieve achteruitgang en seksuele dysfunctie. Er bestaat sterke consensus om, bij afwezigheid van contra-indicaties, hormonale substitutie te starten bij deze vrouwen tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze (51 jaar). Hierbij hangt de dosis af van de symptomatologie. Zowel MHT als COC kunnen gestart worden bij deze patiënten, maar MHT geniet de voorkeur gezien het gunstigere effect op botdensiteit en cardiovasculaire markers. De jury is eveneens voorstander te anticiperen op mogelijke menopauzale problemen door **vanaf 40 jaar** een aanpassing van contraceptie te bespreken.

Er heerst nog vaak **angst om MHT** te gebruiken op basis van de resultaten van vroegere studies. Het gebruik van MHT heeft duale effecten op de ontwikkeling van kankers, met risicoreductie voor bijvoorbeeld coloncarcinoom, maar met een (lichte) stijging van het risico op borstkanker. De meeste studies, die de link bestudeerden tussen het gebruik van MHT en kanker, onderzochten het effect van geconjugeerd oestrogeen met medroxyprogesteron, producten die eerder in het verleden werden aangewend. De effecten van nieuwere moleculen zoals oestradiol (E2) en oestriol (E3) zijn echter minder duidelijk en dus is verder onderzoek noodzakelijk. Wat de zgn. niet-farmacologische producten betreft, wil de jury benadrukken dat er (buiten een placebo-effect op vasomotorische symptomen) geen overtuigende bewijzen van doeltreffendheid zijn van deze preparaten, dat de kwaliteit, zeker van de zgn. voedingssupplementen, sterk kan wisselen en dat ze niet altijd zonder gevaar zijn. Bijgevolg moeten zorgverleners de vrouwen correct informeren over de voor- en nadelen van MHT-gebruik of van andere niet-farmacologische behandelingen. Artsen hebben echter vaak te weinig tijd om vrouwen grondig te **informeren** over deze fase in hun leven, laat staan om een individueel behandelplan op te stellen. Er is dus een **individuele en holistische** aanpak nodig en dit vraagt tijd. Tijd, die de artsen nu niet hebben. Kan de overheid investeren in de **'aanpak van menopauze-zorg' (specifieke menopauzeconsultatie, menopauzeconsulenten, menopauze-verpleegkundigen, ...)**? Op korte termijn 'kost' dit geld, op (middel)lange termijn rendeert dit.

MHT mag geen voorrecht zijn voor vrouwen, die het zich financieel kunnen veroorloven. Een jarenlange, maandelijkse kost weerhoudt vrouwen met een preciaire financiële status om ermee te starten. Doordat MHT grotendeels buiten het RIZIV-**terugbetalingssysteem** valt, stelt de jury voor dat de terugbetaling van de medicatie aangepast wordt zodat **alle** vrouwen, ook die met een preciaire financiële status, gebruik kunnen maken van de voor hen optimale therapie.

Een uitbreiding van de terugbetaling zou dus een mooie verdienste zijn van deze consensusvergadering. Tevens meent de jury dat ook de **screening** naar osteoporose en de terugbetalingscriteria voor **botdensitometrie** moeten worden geactualiseerd.

Gezien de menopauze een grote impact heeft op het leven van alle vrouwen (gezondheid, welzijn en ook welvaart), benadrukt de jury eveneens dat er meer **onderzoek** nodig is naar de nieuwere preparaten toe en naar de verschillende typen oestrogenen en progestagenen om de veiligheid en



effectiviteit van de verscheidene behandelingen beter te begrijpen. De jury is van mening dat de overheid meer moet investeren in onderzoek naar de menopauze. Dit onderzoek moet inclusief zijn en zich richten op een brede diversiteit aan vrouwen, waaronder vrouwen van verschillende socio-economische achtergronden en etniciteiten. Het is daarbij essentieel om ook rekening te houden met de verschillende leeftijdsgroepen. De jury ondersteunt de expert in de noodzaak van meer onderzoek naar het verband tussen MHT en **dementie**. Het is van groot belang om hierbij een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van dementie.



Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen en referenties

Zie [volledige \(lange\) tekst.](#)